Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Erhaltungstherapie von Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen und metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **6**
Abkürzungsverzeichnis **13**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 41
4.2.1 Fragestellung 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 42
4.2.3 Informationsbeschaffung 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.2 Weitere Unterlagen 283
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 293
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 293
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 295
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 317
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 317
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 317
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 318
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 318
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 318
4.6 Referenzliste 319
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche **326**
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken **330**
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) **332**
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) **333**
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT **338**
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten **356**
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen **378**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte 31
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 43
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen POLO-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 84
Tabelle 4-11: Behandlungs- und Beobachtungsdauer POLO-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 90
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben 98
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben 102
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Tumoransprechen (ORR und DCR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie 109
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112
Tabelle 4-24: Auflistung der Wirkstoffe und Therapieregime der ersten Folgetherapie aus RCT 113
Tabelle 4-25: Auflistung der Wirkstoffe und Therapieregime der zweiten Folgetherapie aus RCT..... 114
Tabelle 4-26: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität 116
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26 und EQ-5D (FAS) 121
Tabelle 4-29: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 160
Tabelle 4-32: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-33: Operationalisierung von patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität 179
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 181
Tabelle 4-35: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-36: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 192
Tabelle 4-37: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-38: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 200
Tabelle 4-39: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse..... 203
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-43: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 231

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für POLO-Studie und Effektmodifikatoren 234

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 282

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 284

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 285

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 285

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 286

Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 286

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 289

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 289

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 290

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 290

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 292

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 292

Tabelle 4-74: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte 298

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 317

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POLO 339

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POLO (D081FC00001) 357

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 101
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 106
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 108
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 114
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 116
Abbildung 7: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 128
Abbildung 8: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 128
Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 129
Abbildung 10: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 129
Abbildung 11: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 130
Abbildung 12: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 130
Abbildung 13: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 131
Abbildung 14: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 131
Abbildung 15: Mittelwert über die Zeit des Symptoms finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 132
Abbildung 16: Mittelwert über die Zeit des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 132
Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Verdauungseinschränkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 133
Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 133
Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit des Symptoms hepatische Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 134
Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Körperbild des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 134

Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 135

Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 135

Abbildung 23: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 136

Abbildung 24: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Gewichtsverlust des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 136

Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 137

Abbildung 26: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 137

Abbildung 27: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 138

Abbildung 28: Mittelwert über die Zeit des Symptoms veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 138

Abbildung 29: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 139

Abbildung 30: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 139

Abbildung 31: Mittelwert über die Zeit des EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 140

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 143

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 144

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 144

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 145

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 145

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 146

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 146

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 147

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 147

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 148

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungseinschränkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 148

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 149

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms hepatische Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 149

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Körperbild des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 150

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 150

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 151

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 151

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Gewichtsverlust des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 152

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 152

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 153

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 153

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 154

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 154

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 155

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 155

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 156

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 163

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 164

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 164

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 165

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 165

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 166

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 166

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 167

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte für Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 167

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 168

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungseinschränkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 168

Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 169

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms hepatische Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 169

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Körperbild des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 170

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 170

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 171

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 171

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Gewichtsverlust des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 172

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 172

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 173

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 173

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 174

Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) ... 174

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 175

Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 175

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019). 176

Abbildung 84: Mittelwert über die Zeit des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 182

Abbildung 85: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 183

Abbildung 86: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 183

Abbildung 87: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 184

Abbildung 88: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 184

Abbildung 89: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 185

Abbildung 90: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 185

Abbildung 91: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Sexualität des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 186

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 188

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 189

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 189

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 190

Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 190

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 191

Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 191

Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Sexualität des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 192

Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 196

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 197

Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 197

Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 198

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 198

Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019) 199

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 199

Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Sexualität des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 200

Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 213

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für nicht-schwere UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019) 220

Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 224

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 226

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)..... 228

Abbildung 113: Flow-Chart der POLO-Studie (Datenschnitt: 15.01.2019) 355

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BoR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
BRCAwt	BRCA-Wildtyp (nicht mutiert)
CHMP	Komitee für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events)
CYP P450	Cytochrom P450
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
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

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	5-FU+Folinsäure+Irinotecan
FOLFIRINOX	5-FU+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin
FOLFOX	5-FU+Folinsäure+Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (germline BRCA)
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS/IWRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	**Bedeutung**
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NB	Nicht berechnet
NC	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
NED	No Evidence of Disease
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) 2
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-PAN26	Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query

Abkürzung	Bedeutung
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
TDT	Zeit bis zum Therapieabbruch (Time to Discontinuation of Treatment)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour Node Metastasis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
VUS	Varianten unklarer Signifikanz
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib (Lynparza®), angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beobachtendes Abwarten?

Population

Als geeignet wurden Patienten betrachtet, welche gemäß Zulassung mit Olaparib behandelt werden dürfen. Diese Patientenpopulation umfasst somit Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und in der Keimbahn vorliegender pathogener BRCA-Mutation (gBRCA), deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Intervention

Gemäß Zulassung beträgt die Olaparib-Dosis 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg.

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 03.12.2018 (Beratungsanforderung 2018-B-209) beobachtendes Abwarten als zVT für Olaparib bestimmt.

Im Rahmen der Zulassungsstudie POLO erhielten die Patienten verblindet Olaparib im Interventionsarm und Placebo im Vergleichsarm. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem beobachtenden Abwarten und somit der vom G-BA festgelegten zVT.

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
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

  - Zeit bis zur Folgetherapie (Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST))
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
    - der Symptome des European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und des EORTC Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module (EORTC QLQ-PAN26) (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung)
    - der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens (EQ-5D) (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung)

- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung)

- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE) ungeachtet des Schweregrades (Gesamtrate sowie Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Begriffe (PT) mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme)
  - Schwere UE (maximaler Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3) (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
  - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
  - UE von speziellem Interesse (UESI): myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML), neue primäre Malignität, Pneumonitis

Darüber hinaus wurden ergänzende Analysen zur objektiven Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und patientenberichteter Morbidität und Lebensqualität (Verbesserungsrate und mittlere Veränderung zum Ausgangswert mittels einer Mixed Effect Model Repeat Measurement

(MMRM)-Analyse) dargestellt, die jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen wurden und daher in dieser Zusammenfassung nicht bzw. nur teilweise erörtert werden. Auch Ergebnisse für nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1 oder 2) wurden im Dossier dargestellt, aber für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da sie sich inhaltlich mit den UE unabhängig vom Schweregrad decken (Vergleiche Abschnitt 4.3.1.3.1.6.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.6.3).

Datenquellen

In den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Studienregistersuche 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). Es wurde auch eine Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Weitere Informationsquellen waren darüber hinaus interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien mit möglichst hohem Evidenzgrad mit a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesucht (siehe Tabelle 4-2).

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der POLO-Studie 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).

Aufgrund stark unterschiedlicher medianer Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib- und dem Placebo-Arm wurden Ereigniszeitanalysen, u. a. post hoc wie die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung bei patientenberichteten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten, durchgeführt, sodass eine potenzielle Verzerrung hierdurch adäquat berücksichtigt wurde.

Für stetige Variablen wurden Analysen mittels einer MMRM-Analyse durchgeführt, um die Differenz der mittleren Veränderung zum Ausgangswert sowie bei statistisch signifikanten Ergebnissen das zugehörige Hedges‘ g darzustellen. Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Bei binären Variablen wurden in einigen Fällen zusätzlich Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) dargestellt, sofern es

methodisch angemessen erschien oder durch den G-BA gefordert war. Alle Effektmaße wurden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppenmerkmalen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden aus Ereigniszeitanalysen bzw. einer Log-Binomial-Regression, die Interaktionsterme beinhalten, berechnet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) POLO (D081FC00001) identifiziert und vollumfänglich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die POLO-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Diese schloss erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit einer pathogenen bzw. vermutlich schädlichen gBRCA-Mutation ein, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Die Randomisierung sollte innerhalb von sechs Wochen nach der letzten Dosis der vorherigen Chemotherapie stattfinden. Der BRCA-Mutationsstatus in der Keimbahn musste vor Randomisierung mittels eines zentralen Testverfahrens (Myriad-Test) bestätigt werden. Insgesamt wurden 154 Patienten mittels interaktivem Sprachdialogsystem (IVRS) in einem Verhältnis von 3:2 randomisiert (92 Patienten in den Olaparib-Arm und 62 Patienten in den Placebo-Arm).

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (modifizierte Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen. Sekundäre sowie weitere explorative Endpunkte waren Gesamtüberleben, PFS2, TFST, TSST, Zeit bis zum Therapieabbruch, patientenberichtete Endpunkte aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS sowie Sicherheit (UE).

Die POLO-Studie wird weltweit in 12 Ländern und 59 Studienzentren durchgeführt. Der erste Patient wurde am 16.12.2014 in die Studie eingeschlossen. Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Neben dem primären Endpunkt PFS wurden alle patientenrelevanten Endpunkte einschließlich Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der primären Analyse, d. h. zum Datenschnitt vom 15.01.2019, analysiert und sind im vorliegenden Dossier präsentiert. Zu diesem Datenschnitt war bei 104 Patienten (ca. 68% Datenreife) ein PFS-Ereignis eingetreten. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist geplant, wenn etwa 106 Ereignisse beobachtet wurden.

Die demografischen Merkmale und anderen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patienten im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Die Patienten im

Olaparib-Arm waren im Durchschnitt 58,2 Jahre alt und damit vergleichbar mit den Patienten im Placebo-Arm (56,4 Jahre). Im Olaparib-Arm war etwas mehr als die Hälfte (57,6%) der Patienten männlich. Im Placebo-Arm war die Geschlechteraufteilung mit jeweils 50% ausgewogen. Die Patienten waren überwiegend kaukasisch, im Olaparib-Arm zu 89,1% und im Placebo-Arm zu 95,2%. In beiden Behandlungsarmen war die ethnische Herkunft fast ausschließlich nicht hispanisch oder Latino (Olaparib: 95,7%, Placebo: 96,8%).

In beiden Behandlungsarmen hatten über 60% der Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 und somit eine normale Aktivität (Olaparib: 70,7%, Placebo: 61,3%).

Bezüglich des gBRCA-Status zeigte sich sowohl bei der lokalen Testung als auch bei der zentralen Testung (Myriad-Test) für alle Patienten ein Verhältnis von etwa 30:70 bezüglich des Vorliegens einer gBRCA1- und gBRCA2-Mutation.

Fast alle Patienten wiesen vor der Chemotherapie Fernmetastasen auf (96,7% im Olaparib- und 98,4% im Placebo-Arm). Dabei waren die beiden häufigsten Lokalisationen der Metastasierung die Leber (Olaparib: 66,3%, Placebo: 77,4%) und Lymphknoten (Olaparib: 23,9%, Placebo: 21,0%). Zur Baseline der POLO-Studie wiesen noch etwa drei Viertel der Patienten Fernmetastasen auf (Olaparib: 78,3%, Placebo: 77,4%).

Hinsichtlich des Tumordifferenzierungsgrades zeigten jeweils etwa 40% der Patienten einen mäßig bis schlecht differenzierbaren Tumor (G2 oder G3: Olaparib: 46,7%, Placebo: 38,7%) oder waren nicht bewertbar (GX: Olaparib 39,1%, Placebo: 41,9%).

Sowohl im Olaparib-Arm als auch im Placebo-Arm bekam der Großteil der Patienten als Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie eine Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) als kontinuierliche Infusion kombiniert mit Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin (FOLFIRINOX) (Olaparib: 85,9%; Placebo: 80,6%). Die Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie war nicht Teil der POLO-Studie, allerdings ein festes Einschlusskriterium für die Randomisierung. Die Charakteristika der Studienpopulation sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Mortalität

Gesamtüberleben

In der POLO-Studie waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 44,6% der Patienten (41 von 92) im Olaparib-Arm im Vergleich zu 48,4% (30 von 62) im Placebo-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit lag im Olaparib-Arm bei 18,9 Monaten und im Placebo-Arm bei 18,1 Monaten, was einem numerischen Vorteil, aber nicht einem statistisch signifikanten Unterschied entsprach (HR [95%-KI]: 0,91 [0,56; 1,46]; p=0,6833).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit bisher kein Nachweis eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils erbracht und daher der **Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Morbidität

Im metastasierten Stadium erhalten Patienten im Anwendungsgebiet nur noch eine palliative Behandlung. Das Grundanliegen der Palliativversorgung ist demnach nur noch die Erhaltung der Lebensqualität von Patienten durch Kontrolle oder gar temporäre Linderung von erkrankungsspezifischen Symptomen.

Einer wirksamen und gleichzeitig verträglichen Erhaltungstherapie nach intensiver Chemotherapie kommt beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas ein hoher Stellenwert zu. Zum einen bietet sie dem Patienten die Gelegenheit, sich von der vorherigen Chemotherapie zu erholen, zum anderen ermöglicht sie eine weitere Verlangsamung des Tumorwachstums. Das wichtigste Ziel einer Erhaltungstherapie besteht somit darin, das weitere Fortschreiten der Erkrankung und die damit assoziierten patientenrelevanten Folgen, wie z. B. das Auftreten von tumorassoziierten Symptomen, sowie das Einleiten einer nachfolgenden Chemotherapie hinauszuzögern und dies bei Erhalt einer guten Lebensqualität. Bisher ist allerdings das Konzept der Erhaltungstherapie beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas nicht etabliert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet fehlte es an zugelassenen, für Patienten gut verträglichen Erhaltungstherapien. Olaparib ermöglicht nun erstmalig den Erhalt des Erkrankungszustandes bei Patienten, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Das Ziel einer Erhaltungstherapie in der palliativen Situation beim metastasierten Adenokarzinom des Pankreas ist die Krankheitskontrolle unter Erhalt einer guten Lebensqualität des Patienten. Bei Verlust der Krankheitskontrolle mit folgender Tumorprogression treten patientenrelevante Folgen wie tumorassoziierte Symptome auf, die zu einer Reinduktion einer cytotoxischen Chemotherapie mit oft schweren Nebenwirkungen führt. Der oftmals stark symptomatische Progress des Pankreaskarzinoms ist für die Patienten schnell spürbar und resultiert neben physischen Belastungen wie z. B. abdominalem Schmerz zusätzlich in einer psychischen Belastung durch das Bewusstsein des lebensbedrohlichen Krankheitsfortschrittes. Die Lebensqualität der Patienten wird durch den Progress der Erkrankung stark beeinträchtigt. Das PFS ist somit patientenrelevant.

Es liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 47% vor (HR [95%-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]; p=0,0038). Für Patienten im Olaparib-Arm lag das mediane PFS bei 7,4 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Placebo-Arm bereits nach 3,8 Monaten erreicht wurde. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um 3,6 Monate, also einer Verdopplung unter einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Im Olaparib-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 65,2% der Patienten (60 von 92) ein PFS-Ereignis, im Placebo-Arm waren es 71,0% (44 von 62).

Ergänzende Analysen bestätigten die antitumorale Wirkung von Olaparib im Vergleich zu Placebo. Auf die Behandlung mit Olaparib sprachen 23,1% der Patienten (18 von 78) an, im Placebo-Arm waren es 11,5% der Patienten (6 von 52). Dabei zeigten im Olaparib-Arm 2,6%

der Patienten (2 von 78) ein vollständiges Ansprechen (CR), d. h. eine vollständige Eliminierung der Tumormasse, und 20,5% der Patienten (16 von 78) ein partielles Ansprechen (PR), d. h. eine deutliche Reduktion der Tumormasse. Im Vergleich dazu wiesen im Placebo-Arm 11,5% der Patienten (6 von 52) maximal ein PR auf. Im Olaparib-Arm lag der Anteil der Patienten mit einer Krankheitskontrolle (DCR) bei 53,3% im Vergleich zu 37,1% im Placebo-Arm und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 1,44 [1,003; 2,15]; p=0,0478). Eine Behandlung mit Olaparib trägt somit bei mehr als der Hälfte der Patienten dazu bei, die erzielte Krankheitskontrolle unter einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie mindestens zu erhalten. Die erhöhte ORR unter Olaparib und das deutlich längere Ansprechen (Median 24,9 Monate vs. 3,7 Monate) stellen für selektierte Patienten eine sehr bedeutsame Verbesserung des Erkrankungsverlaufs dar. Somit kann die starke physische Belastung durch die verfrühte Einleitung einer Folgetherapie hinausgezögert werden, sowie auch die psychische Belastung der Patienten gemindert und die bestehende Lebensqualität länger erhalten werden.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ergibt sich für den Endpunkt PFS folglich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, der sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und damit der Verzögerung der im weiteren Krankheitsverlauf auftretenden schwerwiegenden Symptome begründen lässt.

Um das klinische Bild insgesamt beurteilen zu können, ist es wichtig, dass die initiale Wirksamkeit keine negativen Effekte im weiteren Therapieverlauf bzw. in späteren Therapielinien verursacht. Der bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil von Olaparib setzte sich beim PFS2 numerisch mit 13,2 Monaten gegenüber Placebo mit 9,2 Monaten fort. Es zeigte sich hier jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,76 [0,46; 1,23]; p=0,2597). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 44,6% der Patienten im Olaparib-Arm (41 von 92) und 48,4% der Patienten im Placebo-Arm (30 von 62) ein PFS2-Ereignis.

Insgesamt ist für den Endpunkt PFS2 ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Die Einleitung einer Folgetherapie ist klinische Konsequenz des Scheiterns der Vortherapie, z. B. aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf die Therapie mit Progress des Tumors oder der Notwendigkeit, die Therapie aufgrund schwerer Nebenwirkungen abzubrechen. Für die betroffenen Patienten ist die mit dem Behandler gemeinsam getroffene Entscheidung zur Einleitung einer Folgetherapie aufgrund der damit verbundenen physischen und psychischen Belastungen unmittelbar patientenrelevant. Patienten befinden sich im fortgeschrittenen Palliativstadium einer äußerst aggressiven Erkrankung, für die die deutschen und europäischen Leitlinien nur wenige Optionen nach einem Erstlinienprogress aufzeigen. So wird bisher nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie wie FOLFIRINOX eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Gemcitabin empfohlen. Weitere Therapieoptionen wurden überwiegend in einarmigen Studien getestet, sodass die Leitlinien diese nicht standardmäßig empfehlen.

Die mediane TFST betrug unter Olaparib 8,6 Monate im Vergleich zu 5,7 Monaten unter Placebo und bedeutet somit eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie um 2,9 Monate. Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt mit einer klinisch relevanten Risikoreduktion von 50% zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo vor (HR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,76]; p=0,0013). Für den Endpunkt TFST hatten im Olaparib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 63% der Patienten (58 von 92) ein Ereignis, im Placebo-Arm waren es 74,2% (46 von 62). Die am häufigsten verordnete erste Folgetherapie war in beiden Armen FOLFIRINOX mit 22,8% (Olaparib) bzw. 25,8% (Placebo). Chemotherapien wie FOLFIRINOX gehen mit einer hohen Toxizität wie febriler oder nicht-febriler Neutropenie, Fatigue, Übelkeit oder Diarrhö einher, sodass diese nur unter individueller Abwägung der Patientencharakteristika erneut verabreicht werden sollte. Limitierend im längeren Verlauf ist vor allem die Oxaliplatin-induzierte Polyneuropathie, weswegen die Therapie mit FOLFIRINOX nach vier bis sechs Monaten in aller Regel beendet werden muss. Vor allem bei fortschreitender Erkrankung in späteren Therapielinien verstärkt sich diese Problematik zunehmend. Die Therapie mit Gemcitabin charakterisiert sich im Vergleich zu FOLFIRINOX durch eine signifikant höhere Inzidenz an schwer erhöhten Leberwerten (Alanin-Aminotransferase (ALT)). Diese kann ggf. aufgrund der bereits bestehenden hepatischen Symptome in diesem Stadium der Erkrankung nur begrenzt verabreicht werden.

Eine Erhaltungstherapie ermöglicht den Patienten ein chemotherapiefreies Intervall und somit eine Erholung von den Nebenwirkungen der Erstlinien-Chemotherapie. Somit kommt einer wirksamen und verträglichen Erhaltungstherapie bei dieser ausgesprochen aggressiven Tumorerkrankung eine zentrale Bedeutung zu.

Die Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie ist die klinische Bestätigung der Wirksamkeit von Olaparib bei der Behandlung einer unheilbaren Erkrankung. Die Einleitung einer Folgetherapie, zu der sich Patient und Arzt gemeinsam entscheiden, zeigt auf, dass klinisch die Notwendigkeit besteht, den Tumor erneut bzw. mit einem anderen Regime zur Vermeidung der Eskalation der Symptomatik zu behandeln. Somit ist eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie für den Patienten eine klinisch relevante Verbesserung, die sich sowohl auf sein physisches als auch psychisches Befinden positiv auswirkt und dazu beitragen kann, die Lebensqualität des Patienten in vielen Aspekten des alltäglichen Lebens über einen deutlich längeren Zeitraum im Vergleich zum beobachtenden Abwarten zu erhalten.

Für den Endpunkt TFST lässt sich dementsprechend ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten, der sich durch die Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls und Hinauszögerung weiterer therapieassoziierter Nebenwirkungen begründen lässt.

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der TFST setzte sich für TSST mit 13,2 Monaten unter Olaparib gegenüber 9,2 Monaten unter Placebo numerisch fort, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,68 [0,44; 1,05]; p=0,0825). Für den Endpunkt TSST hatten im Olaparib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 54,3% der Patienten (50 von 92) ein Ereignis, im Placebo-Arm waren es 62,9% (39 von 62).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist für den Endpunkt TSST ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Patientenberichtete Morbidität

Die Erkrankung besonders in einem weit fortgeschrittenen Stadium mit den entsprechenden Symptomen wird von Patienten direkt wahrgenommen. Sie belasten die Patienten auf physischer, aber auch auf psychischer Ebene enorm und bedeuten eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Alltagsfunktionen. Die Linderung von Symptomen stellt damit einen direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patienten dar und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

EORTC QLQ-C30

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö sowie finanzielle Schwierigkeiten waren als Symptome nicht unterschiedlich zwischen den Behandlungen von Olaparib und Placebo für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (mindestens 10 Punkte). Allein für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 2,60 [1,42; 4,77]; p=0,0021). Im Olaparib-Arm verschlechterte sich das Symptom Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte bei 39,3% der Patienten, im Placebo-Arm bei 13,8% der Patienten. Übelkeit und Erbrechen sind sowohl als Symptome der fortgeschrittenen Grunderkrankung als auch als Nebenwirkungen der Olaparib-Behandlung bereits bekannt. Die Mittelwerte über die Zeit zeigen eine größtenteils milde Ausprägung dieser Symptomatik. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen treten bei der Mehrzahl der Patienten als Nebenwirkungen intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Im Rahmen der UE-Analysen zeigt sich ebenfalls, dass mit Ausnahme eines Falles alle Ereignisse zu Übelkeit von nicht-schwerem Grad waren. Auch das PT Erbrechen trat bis auf jeweils einmal pro Studienarm in nicht-schwerer Ausprägung auf. Insgesamt ist der Nachteil bei der patientenberichteten Morbidität als nicht-schwer einzustufen.

Bei keinem weiteren patientenberichteten Symptom zeigte sich sowohl in der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung als auch in der Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigten sich für keine indikationsspezifischen Symptome (pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Körperbild, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, veränderter Geschmackssinn, Zukunftssorgen und Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten), erhoben mittels EORTC QLQ-PAN26, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung oder Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS für den patientenindividuell wahrgenommenen Gesundheitszustand zeigte weder für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung noch für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit zur patientenberichteten Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich zwischen den Therapieoptionen ein vergleichbarer und über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg stabiler Gesundheitszustand. Der Vorteil von Olaparib zeigt sich aber darin, dass dieser Zeitraum stabiler Symptomatik länger ist, was ein elemantares Ziel der Erhaltungstherapie erfüllt.

Nach Einordnung und Abwägung der Ergebnisse der patientenberichteten Morbidität ist für Olaparib in der Gesamtbetrachtung aller Symptome ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Weiteres elementares Ziel einer Erhaltungstherapie besonders in sehr schweren Krebsindikationen wie dem metastasierten Pankreaskarzinom ist das Aufrechterhalten einer Lebensqualität, die die aktive Therapie stützt. Dabei ist immer die Ausgangslage der Erhaltungstherapie mit einzubeziehen. Ein erfolgreiches Ende der vorangegangenen Chemotherapie mit einer deutlichen Reduktion der Tumorlast und eine gewisse Erholung von dieser Therapie bilden die Ausgangslage, auf der es gilt die bestehende Lebensqualität zu erhalten. Eine Verbesserung ist hier nur in Ausnahmen zu erreichen.

EORTC QLQ-C30

Für die emotionale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 3,50 [1,50; 8,17]; p=0,0037) für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung. Im Olaparib-Arm verbesserte sich darüber hinaus mit 23,6% der Patienten gegenüber 3,4% im Placebo-Arm das emotionale Wohlbefinden für eine relevant größere Gruppe.

Für die anderen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich lediglich in der Skala Sexualität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (HR [95%-KI]: 0,31 [0,15; 0,64]; p=0,0015). Im Olaparib-Arm verbesserte sich die Sexualität bei 16,7% im Gegensatz zu 35,7% im Placebo-Arm.

Fazit zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas befinden sich im fortgeschrittenen Palliativstadium einer äußerst aggressiven Krebserkrankung, die die Patienten physisch und psychisch enorm belastet. Vor allem in der vorliegenden Indikation ist es umso

wichtiger, dass sich eine aktive Substanz mit potenziell belastenden Nebenwirkungen nicht negativ auf die allgemeine Lebensqualität auswirkt, sondern die bestehende Lebensqualität im besten Falle unter einer Erhaltungstherapie sogar weiter aufrechterhält. Dies ist unter einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Placebo bestätigt worden, was sich auch bei der Betrachtung der mittleren Messwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum sämtlicher Skalen erkennen lässt. Patienten im Olaparib- wie auch im Placebo-Arm weisen für die Mehrheit der untersuchten Skalen über den jeweiligen gesamten Behandlungszeitraum eine vergleichbar gute und gleichbleibende gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Allerdings ist der Behandlungszeitraum unter Olaparib deutlich verlängert, wodurch Patienten erheblich länger eine stabile Lebensqualität erfahren können, als dies bei beobachtendem Abwarten der Fall gewesen wäre. Insofern ist dieses Ergebnis im Vergleich mit einem Placebo umso bemerkenswerter und spiegelt somit den bedeutsamen patientenrelevanten Nutzen für die Patienten wider.

Die im EORTC QLQ-C30 erhobene emotionale Funktion spiegelt zudem einen breiten Bereich der alltäglichen Lebensqualität (über z. B. depressive Verstimmung, allgemeine Sorgen und Gereiztheit) der Patienten wider. Die in der POLO-Studie festgestellte Verbesserung dieser Funktion unter Olaparib ist somit von großer Relevanz. Der Nachteil bei der Zeit bis zur Verbesserung der Sexualität wiegt diesen Effekt nicht vollständig auf. Es ergibt sich insgesamt zur Lebensqualität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Olaparib.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades

Für die Gesamtrate der UE ungeachtet des Schweregrades zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,75; 1,46]; p=0,7996]). In beiden Behandlungsarmen erfuhr fast jeder Patient (95,6% im Olaparib- und 93,3% im Placebo-Arm) mindestens ein UE.

Übelkeit berichteten 45,1% der Patienten im Olaparib-Arm und 23,3% der Patienten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 1,99 [1,16; 3,41]; p=0,0123). In fast allen Fällen waren dies Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei keinem Patienten im Olaparib-Arm und bei einem Patienten (1,7%) im Placebo-Arm trat Übelkeit mit CTCAE-Grad 3 auf. Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥4 traten nicht auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation. Wie schon im Rahmen der patientenberichteten Morbidität ausgeführt, kann Übelkeit ein therapiebedingtes Symptom sein, das als Nebenwirkung der Olaparib-Behandlung bereits bekannt ist. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Nebenwirkungen ein. Übelkeit wurde gemäß Fachinformation im Allgemeinen sehr früh berichtet; das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Olaparib. Übelkeit trat bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf. Durch Olaparib verursachte Übelkeit kann grundsätzlich jedoch durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie gut behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist gemäß Fachinformation allerdings nicht erforderlich.

Bei 25,3% der Patienten im Olaparib-Arm und 6,7% der Patienten im Placebo-Arm trat zudem Appetitverminderung auf (HR [95%-KI]: 2,93 [1,36; 6,32]; p=0,0061). Der Großteil dieser Ereignisse war auch hier von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei drei Patienten (3,3%) im Olaparib-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm trat eine Appetitverminderung mit CTCAE-Grad 3 auf. Schwerere Ereignisse gab es nicht. Ein Patient (1,1%) im Olaparib-Arm und kein Patient im Placebo-Arm brach die Studienmedikation wegen verminderten Appetits ab. Verminderter Appetit ist eine Nebenwirkung, die analog zur Übelkeit für Olaparib bereits bekannt ist und in der Fachinformation unter den gelegentlichen bis sehr häufigen Nebenwirkungen aufgelistet wird. Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass der überwiegend nicht-schwer verminderte Appetit mit dem signifikanten Unterschied zuungunsten von Olaparib bei nicht-schwerer Übelkeit zusammenhängt.

UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 64,8% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,7% der Patienten im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,55 [1,01; 2,37]; p=0,0435). Der Großteil dieser Ereignisse war von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

Schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad ≥3)

Für die Gesamtrate der schweren UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,38 [0,77; 2,48]; p=0,2803). Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥3 wurden bei 39,6% der mit Olaparib behandelten Patienten und bei 23,3% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen schweren UE (Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtrate der SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,24 [0,58; 2,65]; p=0,5815). Im Olaparib-Arm wurde bei 24,2% der Patienten ein SUE beobachtet, im Placebo-Arm waren es 15,0%.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Für die Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 2,29 [0,41; 12,64]; p=0,3418). UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 5,5% der Patienten im Olaparib-Arm und 1,7% der Patienten im Placebo-Arm auf.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Als UESI wurden im Vorfeld UE aus den folgenden drei Kategorien definiert: MDS und AML, neue primäre Malignität und Pneumonitis. In dem Beobachtungszeitraum traten die UESI nur

vereinzelt auf und werden somit nur deskriptiv dargestellt. Es wurden in beiden Behandlungsarmen keine MDS/AML-Ereignisse beobachtet. Bei drei Patienten aus dem Olaparib-Arm und keinem Patienten aus dem Placebo-Arm wurde ein Ereignis aus der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) beobachtet. Pneumonitis vom CTCAE-Grad 1 trat lediglich bei einem Patienten im Olaparib-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm auf.

Fazit zur Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheitsanalyse zeigten sich nahezu keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm. Lediglich beim PT Übelkeit und beim PT Appetitverminderung, sowie bei der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lagen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib vor. Bei letzterer wurde allerdings lediglich ein geringfügiger Unterschied festgestellt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil in der POLO-Studie dem bereits beschriebenen bzw. bekannten Sicherheitsprofil von Olaparib. Es wurden keine neuen UE identifiziert.

Abschließend lässt sich somit festhalten, dass in Abwesenheit weiterer signifikanter Unterschiede bezüglich der Sicherheit die Behandlung mit Olaparib als gut verträglich für den Patienten eingestuft werden kann und eventuell auftretende Nebenwirkungen gut behandelt werden können. Dies ist beim Vergleich eines aktiv wirkenden Arzneimittels mit einem Placebo bemerkenswert, da es den Patienten ermöglicht, auch während der Behandlung ein verhältnismäßig uneingeschränktes Leben zu führen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und verdeutlichen somit den großen Nutzen von Olaparib in der Erhaltungstherapie beim metastasierten gBRCA-positiven Pankreaskarzinom. Olaparib führt demnach zu keiner nennenswerten Beeinträchtigung der Patienten, während es nach erfolgreicher Erstlinien-Chemotherapie das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie deutlich verlängert.

In der Gesamtschau ist in der Kategorie Sicherheit für Olaparib **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung wurden anhand der POLO-Studie, einer Good Clinical Practice (GCP)-konform durchgeführten RCT der Phase-III der Evidenzstufe Ib, ermittelt. Dies entspricht der höchstmöglichen Evidenzstufe für randomisierte klinische Studien, sodass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten lassen. Die Studie entspricht hohen internationalen Qualitätsstandards der klinischen Forschung, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zur POLO-Studie zeigen, dass durch eine Behandlung mit Olaparib die wesentlichen Ziele der Erhaltungstherapie bei Patienten in der vorliegenden palliativen Therapiesituation erreicht werden. Nachdem es in den letzten Jahren

in der Behandlung des Pankreaskarzinoms **kaum relevante Therapiefortschritte gab**, steht mit Olaparib nun erstmalig eine **wirksame, verträgliche sowie zielgerichtete Therapieoption** zur Krankheitskontrolle zur Verfügung, die es Patienten nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie ermöglicht, die Progression der Tumorerkrankung und somit die Einleitung weiterer zytotoxischer Therapien deutlich zu verzögern. Olaparib erzielte im Vergleich zu Placebo eine **bisher nicht erreichte signifikante Verbesserung** des PFS und der TFST und trägt somit zu einer deutlich verlängerten und klinisch relevanten Krankheitskontrolle bei, da somit die physischen und psychischen Belastungen, die durch Eintritt der Progression und Einleitung einer Folgetherapie entstehen, hinausgezögert werden. Weiterhin führte die Olaparib-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu keiner relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und und einer geringen Verbesserung der Lebensqualität in Form der emotionalen Funktion, was in Anbetracht des Vergleichs von einem aktiven Wirkstoff mit einem Placebo bemerkenswert ist. Hinsichtlich der Sicherheit konnten keine neuen UE über das bereits bekannte Sicherheitsprofil von Olaparib hinaus identifiziert werden. Insgesamt war die Therapie mit Olaparib für die Patienten **gut verträglich** und häufige Ereignisse, wie z. B. Übelkeit oder Appetitverminderung, **gut tolerabel**.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo.

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber der Vergleichstherapie quantifizierend und unter Berücksichtigung der jeweiligen Wahrscheinlichkeit zusammen.

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

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Mortalität						
OS	41/92 (44,6)	18,9	30/62 (48,4)	18,1	HR: 0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						
PFS	60/92 (65,2)	7,4	44/62 (71,0)	3,8	HR: **0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038**	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
PFS2	41/92 (44,6)	13,2	30/62 (48,4)	9,2	HR: 0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597	Zusatznutzen nicht belegt

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Zeit bis zur Folgetherapie						
TFST	58/92 (63,0)	8,6	46/62 (74,2)	5,7	HR: **0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013**	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
TSST	50/92 (54,3)	13,2	39/62 (62,9)	9,2	HR: 0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenberichtete Morbidität						
EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	37/89 (41,6)	12,0	17/58 (29,3)	NE	HR: 1,36 [0,79; 2,36]; 0,2669	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/89 (32,6)	NE	23/58 (39,7)	7,4	HR: 0,62 [0,35; 1,11]; 0,1101	
Übelkeit und Erbrechen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	35/89 (39,3)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: **2,60 [1,42; 4,77]; 0,0021**	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	9/89 (10,1)	NE	9/58 (15,5)	NE	HR: 0,59 [0,23; 1,53]; 0,2789	
Schmerzen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	42/89 (47,2)	7,4	30/58 (51,7)	4,6	HR: 0,69 [0,42; 1,13]; 0,1444	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	16/89 (18,0)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 1,17 [0,51; 2,69]; 0,7061	
Dyspnoe						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/89 (22,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,54 [0,70; 3,39]; 0,1444	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	11/89 (12,4)	NE	5/58 (8,6)	NE	HR: 1,22 [0,44; 3,42]; 0,7010	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	24/89 (27,0)	NE	16/58 (27,6)	12,1	HR: 0,73 [0,38; 1,42]; 0,3512	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/89 (32,6)	15,8	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,77 [0,91; 3,45]; 0,0919	
Appetitverlust						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	28/89 (31,5)	NE	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,74 [0,89; 3,40]; 0,1031	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	12/89 (13,5)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 0,89 [0,36; 2,20]; 0,7976	
Verstopfung						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	25/89 (28,1)	NE	8/58 (13,8)	20,3	HR: 1,77 [0,87; 3,59]; 0,1124	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	18/89 (20,2)	NE	6/58 (10,3)	NE	HR: 01,59 [0,68; 3,68]; 0,2825	
Diarrhö						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	14/89 (15,7)	30,4	6/57 (10,5)	NE	HR: 1,10 [0,42; 2,90]; 0,8396	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	22/89 (24,7)	NE	12/57 (21,1)	NE	HR: 1,03 [0,51; 2,08]; 0,9353	
Finanzielle Schwierigkeiten						

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	12/89 (13,5)	37,1	6/58 (10,3)	NE	HR: 1,02 [0,37; 2,80]; 0,9710	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	16/89 (18,0)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 0,85 [0,38; 1,92]; 0,6991	
EORTC QLQ-PAN26						
Pankreatische Schmerzen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	33/88 (37,5)	13,0	23/58 (10,3)	6,0	HR: 0,70 [0,40; 1,23]; 0,2142	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	9/88 (10,2)	NE	4/58 (6,9)	NE	HR: 1,28 [0,41; 3,98]; 0,6688	
Verdauungseinschränkungen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	27/88 (30,7)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,32 [0,68; 2,58]; 0,4125	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	22/88 (25,0)	NE	15/58 (25,9)	NE	HR: 0,87 [0,45; 1,70]; 0,6868	
Veränderte Stuhlgewohnheiten						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	18/88 (20,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,43 [0,63; 3,26]; 0,3912	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/88 (33,0)	NE	19/58 (32,8)	NE	HR: 0,85 [0,47; 1,53]; 0,5847	
Hepatische Symptome						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	22,1	10/58 (17,2)	NE	HR: 0,82 [0,37; 1,84]; 0,6276	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	13/88 (14,8)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,11 [0,45; 2,75]; 0,8207	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	NE	9/57 (15,8)	NE	HR: 1,17 [0,54; 2,55]; 0,6866	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/88 (33,0)	NE	18/57 (31,6)	NE	HR: 0,89 [0,49; 1,63]; 0,7122	
Blähgefühl						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	29/88 (33,0)	15,7	18/58 (31,0)	12,1	HR: 0,91 [0,50; 1,66]; 0,7603	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	11/88 (12,5)	NE	5/58 (8,6)	NE	HR: 1,35 [0,49; 3,69]; 0,5646	
Verdauungsstörung						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,03 [0,48; 2,21]; 0,9457	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	19/88 (21,6)	NE	13/58 (22,4)	NE	HR: 0,84 [0,41; 1,72]; 0,6315	
Flatulenz						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/88 (25,0)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,29 [0,63; 2,66]; 0,4826	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	27/88 (30,7)	NE	13/58 (22,4)	NE	HR: 1,17 [0,61; 2,24]; 0,6341	
Gewichtsverlust						

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	14/88 (15,9)	NE	3/58 (5,2)	NE	HR: 2,11 [0,76; 5,85]; 0,1525	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/88 (27,3)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,29 [0,65; 2,58]; 0,4633	
Muskelschwäche an Armen und Beinen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/88 (22,7)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,59 [0,73; 3,50]; 0,2452	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	26/88 (29,5)	NE	14/58 (24,1)	NE	HR: 0,97 [0,50; 1,88]; 0,9351	
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/87 (23,0)	NE	8/57 (14,0)	NE	HR: 1,47 [0,68; 3,17]; 0,3254	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	28/87 (32,2)	NE	18/57 (31,6)	NE	HR: 0,84 [0,46; 1,54]; 0,5714	
Mundtrockenheit						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	13/88 (14,8)	NE	12/58 (20,7)	NE	HR: 0,55 [0,24; 1,25]; 0,1541	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/88 (27,3)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,47 [0,73; 2,94]; 0,2767	
Veränderter Geschmackssinn						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	8/87 (9,2)	NE	13/58 (5,2)	NE	HR: 1,37 [0,39; 4,82]; 0,6237	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/87 (33,3)	NE	21/58 (36,2)	NE	HR: 0,79 [0,45; 1,41]; 0,4271	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zukunftssorgen						Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	13/87 (14,9)	NE	5/57 (8,8)	NE	HR: 1,42 [0,54; 3,76]; 0,4772	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	33/87 (37,9)	12,8	15/57 (26,3)	16,5	HR: 1,18 [0,65; 2,16]; 0,5831	
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/88 (25,0)	26,9	6/56 (10,7)	NE	HR: 1,78 [0,81; 3,93]; 0,1529	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	25/88 (28,4)	NE	16/56 (28,6)	NE	HR: 0,88 [0,46; 1,66]; 0,6904	
EQ-5D VAS						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID=10)	29/89 (32,6)	31,3	18/58 (31,0)	12,2	HR: 0,92 [0,51; 1,68]; 0,7864	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (MID=10)	20/89 (22,5)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 1,36 [0,62; 2,97]; 0,4418	
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	25/89 (28,1)	34,3	19/58 (32,8)	NE	HR: 0,66 [0,35; 1,24]; 0,1985	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/89 (27,0)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,13 [0,56; 2,30]; 0,7350	
Physische Funktion						

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/89 (24,7)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,36 [0,66; 2,77]; 0,4028	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	17/89 (19,1)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 0,82 [0,37; 1,79]; 0,6115	
Rollenfunktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	32/89 (36,0)	19,4	16/58 (27,6)	NE	HR: 1,16 [0,64; 2,09]; 0,6314	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	23/89 (25,8)	NE	15/58 (25,9)	NE	HR: 0,90 [0,46; 1,73]; 0,7445	
Kognitive Funktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	23/89 (25,8)	NE	14/58 (24,1)	NE	HR: 0,97 [0,49; 1,89]; 0,9209	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	20/89 (22,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,69 [0,77; 3,67]; 0,1880	
Emotionale Funktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	24/89 (27,0)	16,6	18/58 (31,0)	8,3	HR: 0,66 [0,35; 1,26]; 0,2044	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	21/89 (23,6)	NE	2/58 (3,4)	NE	HR: **3,50 [1,50; 8,17]; 0,0037**	
Soziale Funktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	26/89 (29,2)	26,9	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,52 [0,75; 3,06]; 0,2408	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	25/89 (28,1)	NE	20/58 (34,5)	NE	HR: 0,67 [0,36; 1,24]; 0,1988	

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
EORTC QLQ-PAN26						Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	26/88 (29,5)	NE	10/57 (17,5)	NE	HR: 1,43 [0,72; 2,84]; 0,3034	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	20/88 (22,7)	NE	12/57 (21,1)	NE	HR: 0,92 [0,45; 1,90]; 0,8233	
Sexualität						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	17/84 (20,2)	NE	8/56 (14,3)	NE	HR: 1,21 [0,53; 2,73]; 0,6536	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	14/84 (16,7)	NE	20/56 (35,7)	NE	HR: **0,31 [0,15; 0,64]; 0,0015**	
Sicherheit						
UE	87/91 (95,6)	0,2	56/60 (93,3)	0,3	HR: 1,04 [0,75; 1,46]; 0,7996	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	36/91 (39,6)	11,9	14/60 (23,3)	19,4	HR: 1,38 [0,77; 2,48]; 0,2803	
SUE	22/91 (24,2)	38,7	9/60 (15,0)	NE	HR: 1,24 [0,58; 2,65]; 0,5815	
UE, die zum Therapieabbruch führten	5/91 (5,5)	NE	1/60 (1,7)	NE	HR: 2,29 [0,41; 12,64]; 0,3418	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenstand: 15.01.2019. Analysepopulation: FAS (ITT) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit. Verschlechterung bzw. Verbesserung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26, EQ-5D VAS). Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Analyse der Sicherheit: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. 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, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus						

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.

Olaparib (Lynparza®) ist als Monotherapie zugelassen zur Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war [1]. Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Als geeignet wurden Patienten betrachtet, welche gemäß Zulassung mit Olaparib behandelt werden dürfen. Die Patientenpopulation umfasst somit Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas und gBRCA1/2-Mutation, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. [1].

Intervention

Gemäß Zulassung ist die Olaparib-Dosis 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg [1].

Vergleichstherapie

Am 03.12.2018 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-209) mit dem G-BA statt. Im Rahmen dieser Beratung wurde für das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet „Erhaltungstherapie von Patienten mit metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung auf einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist“ beobachtendes Abwarten als zVT für Olaparib bestimmt [2].

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer geringfügigen Anpassung des ursprünglich kommunizierten Anwendungsgebietes zu „Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war“. Die Einschränkung auf Patienten mit einer gBRCA-Mutation sowie die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf alle Adenokarzinome des Pankreas wirken sich nach Meinung von AstraZeneca nicht auf die vom G-BA benannte zVT aus, da bisher noch keine zielgerichteten Therapieoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet vorliegen, die explizit für Patienten mit gBRCA-Mutationen zugelassen sind.

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse der Zulassungsstudie POLO. Im Rahmen dieser verblindeten Studie erhielten die Patienten im Interventionsarm Olaparib und im Vergleichsarm Placebo. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Arztes festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht im Placebo-Arm dem beobachtenden Abwarten und somit der vom G-BA festgelegten zVT.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Olaparib erfolgt anhand der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (u. a. das progressionsfreie Überleben (PFS/PFS2), Zeit bis zur ersten oder zweiten Folgetherapie (TFST/TSST) und patientenberichtete Morbidität), patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Olaparib erfolgt auf Basis von RCT.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese

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

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

Die in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung geeignet sind.

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	E1	**A1**
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	• Unter 18 Jahre • (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation • BRCAwt • Abweichende Klassifikation des Pankreaskarzinoms • Patienten mit Progress unter einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie • Abweichende Vorbehandlung • Tierexperimentelle Studien
	E2	**A2**
Intervention (I)	Olaparib-Monotherapie als Erhaltungstherapie: zweimal täglich 300 mg (Filmtabletten)	• Dosierung nicht entsprechend der Zulassung • Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen • Ausschließlich Kombination mit Chemotherapie ohne Erhaltungstherapie • Therapie ohne vorangegangene Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	E3	**A3**
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Beobachtendes Abwarten (bei verblindeten Studien: Placebo)	Komparator entspricht nicht der zVT
	E4	**A4**
Endpunkte (O)	Endpunkte aus mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
	E5	**A5**
Studientypen	RCT	Andere Studientypen: • Nicht-randomisierte vergleichende Studien • Einarmige Studien • Nicht-interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien (Case Control Studies)) usw.) • Einzelfallberichte (Case Reports)
	E6	**A6**
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
	E7	**A7**
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	• Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder Poster • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden
BRCAwt: BRCA-Wildtyp, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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 [3]. 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 OvidSP (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.go (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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 Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gemäß der Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) durchgeführt [4].

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[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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: Bewertung nach Aufhebung Orphan-Drug Status: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Platin-Sensitiv, Erhaltungstherapie) (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)
- Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert) (Vorgangsnummer 2019-07-15-D-459)

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

Die auf der Webseite des G-BA identifizierten früheren Nutzenbewertungsverfahren von Olaparib enthalten keine Daten zur relevanten Zulassungsstudie POLO. 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 Rechercheschritte. 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; im Zweifelsfall durch Miteinbeziehung einer dritten Person. 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der im vorliegenden Dossier diskutierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials. 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 [4].

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wurde 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 Endpunkts wird in der Bewertung berücksichtigt. Ein für die Ergebnisse eines Endpunkts als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führt nicht 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Detailinformationen zu Design und Methodik wurden für alle zur Fragestellung relevanten Studien extrahiert und sind 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 wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitsstatus, 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 POLO (D081FC00001).

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden berücksichtigt:

Demografie

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, andere)
- Ethnische Herkunft (hispanisch oder Latino; nicht hispanisch oder Latino)

Krankheitscharakteristika

- Dauer von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)
- Primärtumor (T0, Tis, TX, T1, T2, T3, T4, fehlend)

- Regionäre Lymphknoten (N0, N1, NX, fehlend)[5]
- Fernmetastasen (M0, M1, MX, fehlend)
- Tumordifferenzierungsgrad (G1, G2, G3, G4, GX, fehlend)
- Metastasierung (unspezifisch oder spezifisch[6]) vor Chemotherapie (nein, ja, fehlend)
- Lokalisation der Metastasierung vor der Chemotherapie (Aszites, Knochen, Magen-Darm-Trakt, Leber, Gehirn, Lunge, Nebenniere, Lymphknoten, Mediastinum, Peritoneum, andere)
- gBRCA-Status gemäß Myriad (BRCA1, BRCA2, beides, fehlend)
- ECOG-PS (0, 1, fehlend)

Vorbehandlung

- Vorherige Chemotherapie (FOLFIRINOX, Gemcitabin/Cisplatin, andere, fehlend)
- Art der vorherigen Chemotherapie (Doublette, Triplett, andere, fehlend)
- Dauer der Erstlinienbehandlung vor Randomisierung (≤6 Monate, >6 Monate, fehlend)
- Bestes Ansprechen auf Erstlinienbehandlung (stabiler Erkrankungszustand (SD), partielles Ansprechen (PR)/vollständiges Ansprechen (CR), fehlend)

Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben. Für kategoriale Merkmale werden die beobachteten absoluten sowie relativen Häufigkeiten berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der POLO-Studie erhoben:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2, einschließlich ergänzender Analysen zur ORR, DCR, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)

[5] In der POLO-Studie erfolgte die Stadieneinteilung des Tumors anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation. In der 8. Auflage wird nun zusätzlich die Stufe N2 unterschieden (Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten).
[6] Die Bezeichnung „unspezifische Metastase“ umfasste in der POLO-Studie eine Fernmetastase mit ungenauer bzw. unbekannter Lokalisation, während bei einer „spezifischen Metastase“ die Lokalisation bekannt war.

- Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)
- Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand
  - der Symptome des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, einschließlich ergänzender Analysen zur Verbesserungsrate sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
  - der Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, einschließlich ergänzender Analysen zur Verbesserungsrate sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
  - der VAS des EuroQoL EQ-5D (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, einschließlich ergänzender Analysen zur Verbesserungsrate sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))

- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, einschließlich ergänzender Analysen zur Verbesserungsrate sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
  - der Funktionsskalen des EORTC QLQ-PAN26 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, einschließlich ergänzender Analysen zur Verbesserungsrate sowie mittlere Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse))
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE) ungeachtet des Schweregrades (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme)
  - Nicht-schwere UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme)
  - Schwere UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3) (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme)

- SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
- UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
- UESI: MDS und AML, neue primäre Malignität, Pneumonitis

Ergebnisse aus ergänzenden Analysen (ORR, DCR, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität (Verbesserungsrate und mittlere Veränderung zum Ausgangswert mittels einer MMRM-Analyse)) und nicht-schwerer UE (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) wurden im Dossier dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der im Folgenden beschriebenen Operationalisierung für die POLO-Studie dargestellt. Die Dauer der Therapie war patientenindividuell. Die medianen Behandlungszeiten in den beiden Studienarmen und damit in den meisten Fällen auch die Beobachtungszeiten der Endpunkte unterschieden sich. Um dies bei den Analysen geeignet zu berücksichtigen, wurden – falls angemessen – Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet. Bei stetigen Endpunkten wurde hierfür die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung um die jeweilige präspezifizierte minimale klinisch relevante Veränderung (MID) betrachtet. Außerdem wurden für stetige Variablen ergänzende Analysen mittels einer MMRM-Analyse durchgeführt, um die mittlere Veränderung zum Ausgangswert, dargestellt durch Hedges‘ g, zu betrachten. Gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [5] wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, falls die Konfidenzintervallgrenzen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) die Irrelevanzschwelle von ±0,2 über- bzw. unterschritten. Bei binären Variablen wurden in einigen Fällen zusätzlich OR, RR und RD dargestellt, sofern es methodisch angemessen erschien, präspezifizert war oder durch den G-BA gefordert war. Alle Effektmaße wurden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem entsprechenden p-Wert angegeben. Für die Sicherheitsendpunkte gesamte UE, nicht-schwere und schwere UE sowie SUE wurden die Gesamtraten und zusätzlich die jeweiligen SOC und PT 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 erfasste den Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität ist gegeben.

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist patientenrelevant, auch wenn die Therapieziele bei Erkrankungen mit sehr limitierter Lebenserwartung wie beim metastasierten Pankreaskarzinom primär in der Erhaltung der Lebensqualität und der Palliation körperlicher und psychischer Beschwerden liegen. Aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit des Gesamtüberlebens sowie der Tatsache, dass dieser Endpunkt explizit in der VerfO des G-BA als patientenrelevant vordefiniert ist, wurde dieser in der Bewertung berücksichtigt [4].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben umfasste das PFS sowie PFS2. Das PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: objektiv festgestellte Progression (RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen (bei fehlender Progression). Das PFS ist gut quantifizierbar und erfasst den Tumorprogress im Rahmen einer Erhaltungstherapie direkt. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell beeinflussen, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [6]. Das PFS wird daher häufig, wie auch in der zulassungsbegründenden POLO-Studie zu Olaparib, als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [7].

In der POLO-Studie wurde das PFS anhand radiologischer Bildgebung und fest definierter Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) objektiv von einem zentralen, verblindeten und unabhängigen Komitee (BICR) bewertet. Die radiologische Bestimmung des Progressionsereignisses entspricht der Empfehlung der Leitlinie der DGHO für die Verlaufskontrolle [8]. Hier wird auf den Vorteil einer regelmäßigen Untersuchung anhand der Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) in Zwei- bis Dreimonatsabständen in den ersten zwei Jahren nach erfolgter Behandlung hingewiesen, so wie es auch in der POLO-Studie umgesetzt wurde. So ermöglicht eine regelmäßige Kontrolle die frühzeitige Detektion von Lokalrezidiven oder Metastasen [8].

Das in der POLO-Studie zusätzlich erhobene PFS2 wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: zweite Progression (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethode, z. B. radiologischer Verfahren oder klinischer Beurteilung anhand von Symptomen), d. h. Progression unter der ersten Folgetherapie, oder Tod aus jeglichen Gründen. Die Feststellung des Progresses basierte auf der Einschätzung des Prüfarztes ohne Vorgaben durch das Studienprotokoll. Im Prüfbogen wurden lediglich die Art der Folgetherapie, der Zeitpunkt sowie klinische Manifestationen dokumentiert.

Patientenrelevanz

Das primäre Ziel einer Erhaltungstherapie ist bei einer unheilbaren Erkrankung wie dem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen, wie z. B. des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus ggf. resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Chemotherapie mit für die Patienten belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen, sofern der Patient aufgrund seiner schlechten körperlichen Verfassung nicht nur noch eine palliative Supportivtherapie zur Symptomlinderung erfahren kann.

Eine Progression der Erkrankung ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten. Hierzu liegen bereits Ergebnisse aus der deutschen, prospektiven, multizentrischen „Tumour Registry Pancreatic Cancer“ (TPK)-Studie vor. Für Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde nach einem Progress eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet [9]. Begründen lässt sich dies durch die physischen und psychischen Belastungen, unter denen die Patienten bei einem Progress leiden. Diese werden in der Folge kurz erläutert.

Ein Progress geht i. d. R. mit der Verschlechterung bzw. Verstärkung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome einher oder aber mit der Entwicklung neuer Symptome. Diese werden durch das Tumorwachstum und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe verursacht. Neben Symptomen, die typisch für eine nicht-heilbare Krebserkrankung sind (z. B. Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen und intestinale Obstruktionen [10]), wird der Alltag der Patienten auch stark durch die krankheitsspezifische Symptomatik beeinträchtigt. Hierzu gehören in erster Hinsicht Oberbauch- und Rückenschmerzen, die durch das Tumorwachstum im abdominellen Raum verursacht werden [11]. Auch hepatische Symptome sind im Endstadium der Erkrankung typisch. Durch die Verengung der Gallengänge beim Wachstum des Tumors kommt es zu einem Stau der Gallenflüssigkeit in der Leber. Von dort tritt der Gallenfarbstoff über das Blut in die Haut und Schleimhäute und verfärbt diese gelb (sog. Ikterus). Lagern sich weitere Gallenbestandteile in der Haut ab, leiden die Patienten zusätzlich an einem Pruritus (Juckreiz) [12]. Vor allem der Ikterus und Juckreiz werden von den Patienten als äußerst belastend empfunden [13], da sie sich z. T. sichtbar äußern. Weitere Symptome umfassen Störungen des Verdauungsapparates durch die exokrine Insuffizienz. Typisch für Patienten mit Pankreaskarzinom sind z. B. Steatorrhö (sog. Fettstuhl), Malabsorption und Blähgefühl [14]. Im Rahmen der Erhaltungstherapie gilt es, die Verschlechterung der bereits bestehenden Symptome oder das Auftreten weiterer Symptome so weit wie möglich hinauszuzögern.

Bei einer Progression der Erkrankung steigt auch die psychische Belastung. Speziell die Angst wird von der deutschen Leitlinie für Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung aufgrund des Lebensbedrohlichkeit der Situation als typische seelische Belastung in diesem Krankheitsstadium aufgezählt [10]. Studien haben gezeigt, dass die Angst vor der Progression der Erkrankung eine der größten Sorgen von Krebspatienten darstellt und bei ungefähr der Hälfte aller Krebspatienten in moderater bis starker Ausprägung auftritt [15]. Bei einer übermäßigen Angst kann sich diese negativ auf die Lebensqualität sowie das

funktionale und soziale Wohlbefinden der Patienten auswirken [15]. Auch deswegen ist der Zeitraum, in dem die Patienten ohne Progress und damit ohne akute Todesängste leben können, als unmittelbar patientenrelevant zu werten. Die Aussicht auf eine womöglich weniger wirksame und vor allem in dieser Indikation in späteren Therapielinien immer seltener evidenzbasierten Therapie (gemäß Leitlinien zumeist eine weitere Chemotherapie), mit dem Risiko, über mehrere Therapielinien hinweg Nebenwirkungen bzw. Toxizität zu akkumulieren (und somit die physische Belastung für die Patienten weiter zu verstärken), verursacht in dieser lebensbedrohlichen Situation einen Angstzustand. Da auch die Leitlinien wenige Therapieempfehlungen in diesem Setting aussprechen, wird dem Patienten unmittelbar bewusst, dass sich seine Therapieoptionen stark ausdünnen [8, 11, 16].

Die Bewertung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [17, 18]. In den Antworten der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Komitees für Humanarzneimittel (CHMP) zur Revision der Krebsbehandlungsleitlinien wird ausgeführt, dass das Gesamtüberleben häufig den wichtigsten und überzeugendsten Endpunkt zum klinischen Nutzen darstellt. Dennoch ist auch eine Verbesserung des PFS als ein klinisch patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. 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 [19]. Die Zulassungen von Präparaten in onkologischen Indikationen durch die EMA basieren häufig auch auf einer Verbesserung des PFS, ohne dass für die betroffenen Wirkstoffe ein Überlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden konnte [20-23]. 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 [24]. Darüber hinaus wurde das PFS bereits als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Rahmen klinischer Studien validiert, sodass in Zukunft damit zu rechnen ist, dass das PFS den primären Endpunkt weiterer klinischer Studien bilden wird [25].

Zusammenfassend ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas eines der primären Ziele der Erhaltungstherapie. Ein Progress der Erkrankung stellt darüber hinaus für die Patienten eine enorme physische und psychische Belastung dar, da mit einer Verschlechterung der Symptome und einer Ausdünnung verbleibender Therapieoptionen mit womöglicher Akkumulation von Toxizität zu rechnen ist. Demzufolge ist das progressionsfreie Überleben (PFS bzw. PFS2) ein patientenrelevanter Endpunkt.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie umfasste die TFST sowie die TSST. Die TFST wurde operationalisiert 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. Die TSST wurde operationalisiert 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. Die TFST/TSST erfasst den Zeitpunkt, zu dem der behandelnde Arzt und die Patienten den Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie, d. h. zumeist eine Chemotherapie, eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde demzufolge rein aus der klinischen Notwendigkeit als gemeinsame Arzt- und Patientenentscheidung und ohne Protokollvorgaben getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Dies entspricht der Ansicht der EMA, die feste Protokollvorgaben hinsichtlich der Folgetherapien als nicht durchführbar einstuft [17].

Patientenrelevanz

Die Einleitung einer Folgetherapie, in der vorliegenden Indikation zumeist eine Chemotherapie, spiegelt in erster Linie das Scheitern der Behandlung wider, z. B. aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens oder der Notwendigkeit, die Therapie aufgrund starker Nebenwirkungen abzubrechen. Hierdurch wird den Patienten der Progress ihrer Erkrankung unmittelbar bewusst.

Die Aussicht auf eine womöglich weniger wirksame und vor allem in dieser Indikation in späteren Therapielinien immer seltener evidenzbasierte Therapie (gemäß Leitlinien zumeist eine weitere Chemotherapie), mit dem Risiko, über mehrere Therapielinien hinweg Nebenwirkungen bzw. Toxizität zu akkumulieren, verursacht in dieser lebensbedrohlichen Situation, neben der medizinischen Notwendigkeit eines Therapiewechsels unter Abwägung aller verfügbaren Optionen, zusätzlich zu den physischen Belastungen einen Angstzustand, der sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken kann. Für die betroffenen Patienten ist die Einleitung einer Folgetherapie demnach unmittelbar patientenrelevant. Daher ist das Konzept einer Erhaltungstherapie in diesem Anwendungsgebiet besonders wertvoll, denn es trägt zur Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit bei und somit zu einem Hinauszögern belastender Nebenwirkungen, die durch eine erneute chemotherapeutische Behandlung auftreten können.

Die Leitlinien empfehlen in der Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms weiterhin eine chemotherapeutische Behandlung [8, 11, 16]. Faktoren, die für den Einsatz einer Zweitlinientherapie sprechen, sind ein guter Allgemeinzustand und auch der Wunsch des Patienten. Die Wahl der Therapie erfolgt dann in Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität der Erstlinientherapie [8]. Nach Versagen eines Platin-haltigen Therapieschemas wie FOLFIRINOX in der Erstlinie kann eine Zweitlinientherapie mit Gemcitabin gestartet werden [11, 26]. Zweitlinientherapien mit 5-FU und Capecitabin, ggf. in Kombination mit Docetaxel oder Irinotecan, wurden überwiegend in einarmigen Phase-II-Studien getestet und werden nicht standardmäßig von der Leitlinie empfohlen [11]. Für eine Drittlinientherapie im Sinne einer zweiten Folgetherapie sprechen die Leitlinien gar keine Empfehlungen aus [8, 11, 16]. Dies spiegelt die drastische Reduktion der verbleibenden Therapieoptionen für die Patienten nach Erstlinienprogress wider. Hinzu kommt, dass eine Folgetherapie ein neues Nebenwirkungsspektrum nach sich zieht, das auf die womöglich verbleibende Toxizität der

Erstlinientherapie addiert wird. Charakteristisch z. B. für die Gemcitabin-Behandlung ist eine im Vergleich zu FOLFIRINOX schwere Erhöhung der ALT, welche den Patienten zusätzlich zur verbleibenden Toxizität einer FOLFIRINOX-Behandlung belasten würde (schwere Neutropenie, febrile Neutropenie, Fatigue, Diarrhö, Erbrechen, Polyneuropathie) [26] und im Rahmen der womöglich bereits bestehenden hepatischen Symptome [12] in diesem Krankheitsstadium als ungünstig eingestuft werden kann.

Der Beginn einer Folgetherapie, in der vorliegenden Indikation zumeist eine Chemotherapie, ist somit häufig mit patientenrelevanten Nebenwirkungen assoziiert, die sich, gepaart mit der gesteigerten Angst in Anbetracht der lebensbedrohlichen Lage, negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Die Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie unter Aufrechterhaltung der bisherigen Lebensqualität ist somit für die Patienten von großer Bedeutung und stellt ein bedeutendes Ziel der Erhaltungstherapie dar.

Patientenberichtete Morbidität und patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien [27, 28]. Er wurde bereits zur Erhebung von Symptomen und Lebensqualität beim metastasierten Pankreaskarzinom eingesetzt [29-32]. In der POLO-Studie 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:

- Symptome: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, 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 [33]. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird im Sinne einer konservativen Auswertung für den Fragebogen als klinisch relevant angesehen (MID nach [34]) und wurde bislang in dieser Form im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen verwendet (siehe z. B. [35]).

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 Symptomatik wurden die Symptome betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus. Folgende Analysen wurden dargestellt:

- Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme um ≥10 Punkte bei Symptomen, Abnahme um ≥10 Punkte bei Funktionsskalen und globalem Gesundheitsstatus)
- Verbesserungsrate (Anteil an Patienten mit einer bestätigten Abnahme um ≥10 Punkte bei Symptomen bzw. Zunahme um ≥10 Punkte bei Funktionsskalen und globalem Gesundheitsstatus)
- Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (Abnahme um ≥10 Punkte bei Symptomen, Zunahme um ≥10 Punkte bei Funktionsskalen und globalem Gesundheitsstatus)
- Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert (mittels einer MMRM-Analyse)

Um der unterschiedlich langen Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen adäquat zu begegnen, wurden Ereigniszeitanalysen, u. a. post hoc im Rahmen der Responderanalysen bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, durchgeführt.

Die Validität der Ergebnisse hängt maßgeblich von der Rücklaufquote der Fragebögen ab. Durch die Natur der Erkrankung versterben Patienten, sodass die Rücklaufquote sinnvollerweise nur an den noch lebenden Patienten gemessen werden kann.

Patientenrelevanz

Die Erkrankung als solche sowie ihre Symptome werden von Patienten direkt wahrgenommen, sie belasten die Patienten auf physischer und psychischer Ebene enorm und bedeuten somit in der Konsequenz unmittelbar eine Verschlechterung des Gesundheitsstatus, der Alltagsfunktion und somit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patienten dar. Ebenso können diese Endpunkte durch die Therapien selbst beeinflusst werden, sodass hier eine gute Verträglichkeit ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Folglich sind sowohl die krankheits- und therapiebedingte Symptomatik als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Endpunkte.

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Typische allgemeine Symptome einer nicht mehr heilbaren Krebserkrankung umfassen u. a. Fatigue, schlafbezogene Erkrankungen bzgl. nächtliche Unruhe, Übelkeit und Erbrechen sowie intestinale Obstruktionen. Hinzu kommen Beeinträchtigungen der Psyche (z. B. Angst) [10].

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hingegen erfasst das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt eine wesentliche patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [4, 36].

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneistoffes für die Therapie von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität berücksichtigt werden. Auch das IQWiG stuft Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung ein [36].

Patientenberichtete Morbidität und patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PAN26)

Operationalisierung und Validität

Der Fragebogen EORTC QLQ-PAN26 ist ein ergänzendes Modul des EORTC QLQ-C30 mit 26 zusätzlichen Fragen, welches speziell für Patienten mit Pankreaskarzinom entwickelt wurde, die sich einer kurativen oder palliativen Resektion, endoskopischen Palliation oder palliativen Chemotherapie unterziehen [33, 37, 38]. Der EORTC QLQ-PAN26 hat die Phase III des EORTC-Entwicklungsprozesses abgeschlossen und ist bereits ein weit verbreitetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom [37-42]. Im Rahmen von Phase IV des EORTC-Prozesses sollen die psychometrischen Eigenschaften des EORTC QLQ-PAN26 in großen internationalen Patientenkohorten untersucht werden [43]. Hierzu liegen bereits erste Ergebnisse aus einer internationalen Phase-III-Studie vor, die 300 Patienten beinhaltete, die sich einer Resektion eines pankreatischen oder peripankreatischen Tumors unterzogen [41]. Dabei konnte eine adäquate Aggregation der Items und Skalen gezeigt werden, da die entsprechenden Items stärker mit ihrer eigenen Skala korrelierten als mit Items außerhalb ihrer Skala oder mit gar anderen Skalen. Zudem konnte auch eine starke Korrelation zwischen den Schmerzskalen des EORTC QLQ-C30 und -PAN26 nachgewiesen werden [41].

Darüber hinaus liegen bereits Ergebnisse aus früheren Studien vor, in denen die Belastbarkeit und Validität des EORTC QLQ-PAN26 getestet wurde. So konnte die interne Konsistenz des Fragebogens in Form hoher Korrelationen zwischen konzeptuell verwandten Skalen gezeigt werden [41, 44]. Darüber hinaus stellte EORTC QLQ-PAN26 ein geeignetes Instrument dar, um in Bezug auf spezifische Morbiditäten, die mit einer exokrinen Insuffizienz im Zusammenhang stehen (z. B. gastrointestinale Symptome, Gewichtsverlust und Muskelschwäche), Langzeitüberlebende von den restlichen Patienten zu unterscheiden [41, 42]. In zwei rezenten Studien wurde zusätzlich die Belastbarkeit des EORTC QLQ-PAN26 für Patienten, die mittels Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie behandelt wurden, bestätigt [30, 45].

Der EORTC QLQ-PAN26 umfasst 26 Fragen, die spezifische Symptome sowie funktionale Aspekte bei Patienten mit Pankreaskarzinom erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Symptome: pankreatische Schmerzen, Verdauungseinschränkungen, veränderte Stuhlgewohnheiten, hepatische Symptome, Körperbild, Blähgefühl, Verdauungsstörung, Flatulenz, Gewichtsverlust, Muskelschwäche an Armen und Beinen, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, veränderter Geschmackssinn, Zukunftssorgen, Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten

- Funktionsskalen: Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung, Sexualität [43]

Für die endgültige Version des Fragebogens ist Phase IV des Validierungsprozesses abzuwarten [41].

Das Scoring-Vorgehen für den EORT QLQ-PAN26 ist identisch zu dem der Symptome des EORTC QLQ-C30 [43]. Die Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-PAN26 erfolgte durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert (MID) wurde für den Fragebogen als klinisch relevant eingestuft [46].

Für die Symptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden; für die Funktionsskalen bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. bessere Lebensqualität [41, 43].

Im Rahmen der Symptomatik wurden die Symptome betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen. Die dargestellten Analysen entsprechen jenen des EORTC QLQ-C30.

Um der unterschiedlich langen Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen adäquat zu begegnen, wurden Ereigniszeitanalysen, u. a. post hoc im Rahmen der Responderanalysen bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung, durchgeführt.

Die Validität der Ergebnisse hängt u. a. maßgeblich von der Rücklaufquote ab. Durch die Natur der Erkrankung versterben Patienten, sodass die Rücklaufquote sinnvollerweise auch nur an den noch lebenden Patienten gemessen werden kann.

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Als ergänzendes Modul des EORTC QLQ-C30 wurde der EORTC QLQ-PAN26 speziell entwickelt, um die Symptomatik und Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom nach einer Behandlung zu erfassen (kurative oder palliative Resektion, endoskopische Palliation oder palliative Chemotherapie). Dabei werden unter den Symptomen speziell jene Morbiditäten erfasst, die Patienten mit einem Pankreaskarzinom besonders belasten und für die Erkrankung typisch sind. Hierzu gehören z. B. durch das Tumorwachstum verursachte Oberbauch- und Rückenschmerzen [11], stark belastende hepatische Symptome (Ikterus und Pruritus) [12, 13], und Störungen des Verdauungsapparates aufgrund der exokrinen Insuffizienz (z. B. Steatorrhö)

[14]. Diese Symptome belasten die Patienten stark und haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hierbei als umfassendes Konzept für den von den Patienten wahrgenommenen Einfluss einer Erkrankung oder ihrer Therapie auf den Alltag zu verstehen und berücksichtigt neben der Beurteilung der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und soziale Funktionen sowie das allgemeine Wohlbefinden [47].

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität beinhaltet in diesem Modul die Zufriedenheit der Patienten mit der medizinischen Versorgung und ihrer Sexualität. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren wird die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [4, 36].

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneistoffes für die Therapie von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität berücksichtigt werden. Auch das IQWiG stuft Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung ein [36].

Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS)

Operationalisierung und Validität

Der validierte krankheitsübergreifende, generische Fragebogen (EQ-5D) erfasst die patientenberichtete Lebensqualität und wird auch häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt [48]. Eine Komponente des EQ-5D ist die VAS, mittels der der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitsstatus erfasst wird.

Der EQ-5D wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQoL entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert [49]. Er besteht aus einer VAS und einem Fragebogen und stellt ein weitverbreitetes und valides Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität dar [50].

Anhand der VAS beurteilt der Patient seinen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus). Für den Gesundheitsstatus basierend auf der VAS wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, Verbesserungsrate, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung sowie die mittlere Veränderung zum Ausgangswert mittels einer MMRM-Analyse dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die Mehrheit der Patienten zeigt eine Mischung aus unspezifischen und spezifischen Symptomen [8, 11]. Am häufigsten weisen die Patienten mit Pankreaskarzinom tumorbedingt Oberbauch- und Rückenbeschwerden, Verschlussikterus mit dunkelgelbem bis braunem Urin, Gelbfärbung von Haut und Skleren (Ikterus), tastbar vergrößerte Gallenblase, Prutitus (Juckreiz), Diarrhö und Steatorrhö (sog. Fettstuhl) auf [8, 11].

Weitere Symptome aufgrund von Metastasen sind Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Aszites bei Peritonealmetastasen, Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen oder neurologische Symptome bei zerebraler Metastasierung [8]. Die EQ-5D VAS gibt den allgemeinen patientenberichteten Gesundheitsstatus wieder. Es handelt sich also um den individuellen, vom Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitsstatus, der gesamtheitlich unter Einbeziehung aller Faktoren betrachtet wird. Daher wird der Endpunkt EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt UE wurde in der POLO-Studie in dem Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE erfasst werden. Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [51, 52] unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Version 21.1 und CTCAE-Grad (Version 4.03). Die folgenden UE wurden dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
    - Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE
    - Anzahl an Patienten mit mindestens einem nicht-schweren UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2)
    - Anzahl an Patienten mit mindestens einem schweren UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3)
    - Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE
    - Anzahl an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
    - UE ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme
    - Nicht-schwere UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme

- Schwere UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme
- SUE nach SOC und PT und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme
- UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
- UESI: MDS und AML, neue primäre Malignität, Pneumonitis

Patientenrelevanz

Durch das Auftreten von UE kann es neben der Beeinträchtigung der Patienten durch die eigentliche Erkrankung zu weiteren physischen und psychischen Belastungen kommen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten und damit einhergehender reduzierter Therapieadhärenz oder gar dem Abbruch der Therapie führen können. In Einzelfällen können UE darüber hinaus lebensbedrohlich oder tödlich sein. UE, die im Rahmen einer Therapie auftreten, haben daher einen direkten Einfluss auf den Gesundheitsstatus der Patienten, aber möglicherweise auch auf die allgemeine Lebensqualität 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 [4, 5].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[7] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine

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

qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 7] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da mit der POLO-Studie nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Daher wurde 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

[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Da für keinen der Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag, wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 [5].

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 Merkmal 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 generell kritisch beurteilt 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 [5]). 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:

- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre versus ≥65 Jahre)
- ECOG-PS zu Baseline (0 (normale Aktivität) versus 1 (eingeschränkte Aktivität))

- Abstammung (kaukasisch versus andere (schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas oder andere))
- Region (Nordamerika versus Europa versus Rest der Welt)
- Vorherige Chemotherapie (FOLFIRINOX versus andere)
- Art der vorherigen Chemotherapie (Doublette versus Triplett versus andere)
- Dauer der ersten Behandlung vor Randomisierung (≤6 Monate versus >6 Monate)
- Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (SD versus PR/CR)
- Krankheitsstatus (messbare Erkrankung versus nicht-messbare Erkrankung/NED)
- BRCA-Mutationstyp (BRCA1 versus BRCA2) (anhand Myriad-Test)

Alle laut VerfO vorgeschriebenen, relevanten Subgruppenmerkmale werden im Dossier dargestellt. 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 wurde die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die Krankheitsschwere wurde anhand des Subgruppenmerkmals ECOG-PS charakterisiert. Zusätzlich zu den durch die VerfO vorgegebenen Subgruppenmerkmale wurden präspezifizierte Subgruppenmerkmale dargestellt (siehe Tabelle 4-47). Eine Ausnahme der präspezifizierten Subgruppenmerkmale bildete das Subgruppenmerkmal Gallenstent (vorhanden versus nicht vorhanden). Da es in der POLO-Studie nur fünf Patienten mit einem Gallenstent gab, war eine Darstellung dieser Subgruppenanalyse im vorliegenden Dossier nicht erforderlich.

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde die im Studienprotokoll festgelegte Kategorisierung verwendet, falls die Trennpunkte für die Nutzenbewertung sinnvoll waren. Für das Subgruppenmerkmal BRCA-Mutationstyp (BRCA1 versus BRCA2) wurden die Patienten der Subgruppe BRCA1/2 (beide) von den Subgruppenanalysen ausgeschlossen, da diese nur einen Patienten umfasste. Es gab keine Patienten, die im Myriad-Test ein negatives Ergebnis hatten, sodass diese Subgruppe ebenfalls entfällt.

Die Subgruppe Gemcitabin/Cisplatin des Subgruppenmerkmals vorherige Chemotherapie enthielt mit nur fünf Patienten weniger als die von IQWiG geforderten zehn Patienten. Da eine Subgruppenanalyse mit der Subgruppe FOLFIRINOX der Standardtherapie bei einem guten Leistungs- und Allgemeinzustand jedoch als relevant angesehen wurde und die Subgruppe Gemcitabin/Cisplatin sinnvoll mit der Subgruppe andere zusammengefasst werden konnte, wurde dieses Subgruppenmerkmal dennoch mit diesen zwei Subgruppen (FOLFIRINOX versus andere inklusive Gemcitabin/Cisplatin) dargestellt. Das Subgruppenmerkmal Art der vorherigen Chemotherapie wurde ohne die Subgruppe andere dargestellt, da diese nur

acht Patienten enthielt und nicht sinnvoll zu einer anderen Subgruppe hinzugefügt werden konnte.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Bei der Betrachtung des RR im Rahmen der Binäranalysen basierte der p-Wert des Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einer Log-Binomial-Regression mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenmerkmal als Kovariablen. Der Interaktionstest für die mittlere Veränderung der Fragebögen zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) basierte auf einer MMRM-Analyse 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.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[11] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[12] und Rücker (2012)[13] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[14].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[15, 16, 17]

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

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

[14] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[15] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[16] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[17] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich war nicht notwendig, da eine direkt vergleichende Studie vorlag. Auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche wurde daher verzichtet.

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 vergleichenden 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 4-3: 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**
POLO (D081FC00001)	Ja	Ja	Laufend	ca. 6 Jahre 1. Datenschnitt: 15.01.2019 (geplante finale PFS-Analyse)	Olaparib Placebo
DAPPER	Nein	Ja	Laufend	ca. 3 Jahre	Olaparib + Durvalumab Cediranib + Durvalumab
MAZEPPA	Nein	Ja	Noch nicht gestartet	ca. 3,5 Jahre	Olaparib Selumetinib + Durvalumab 5-FU + Folinsäure + Irinotecan
5-FU: 5-Fluorouracil, PFS: Progressionsfreies Überleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 ist auf dem Stand vom 30.09.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DAPPER	Falsche Intervention
MAZEPPA	Falsche Vergleichstherapie
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.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 22.09.2020 nach RCT zu Olaparib ergab insgesamt 131 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=36) wurden die verbleibenden 95 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 90 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden fünf Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum begründeten Ausschluss von drei weiteren Publikationen (Abbildung 1, Anhang 4-C).

Die bibliografische Literaturrecherche ergab zwei relevante Publikationen zur Zulassungsstudie POLO [53, 54]. Für das Dossier wurden die Daten des vorliegenden Studienberichtes und von Zusatzauswertungen verwendet.

Abbildung 1: 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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
POLO (D081FC00 001)	ClinicalTrials.gov (NCT02184195) [55] WHO-ICTRP (NCT02184195) [56] EU-CTR (2014-001589-85) [57]	Ja	Ja [53, 54]	Laufend

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

EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, WHO: Weltgesundheitsorganisation

Die Suche im Suchportal der EMA und AMIS ergab keine weiteren Treffer zu relevanten Studien, die bereits im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP identifiziert wurden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 30.09.2020.

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 4-3) 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 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken 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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle ist auf dem Stand vom 30.09.2020.

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
POLO (D081F C00001)	Ja	Ja	Nein	Ja [7]	Ja [55-57]	Ja [53, 54]
Aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Tabelle 4-8: 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**
POLO	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:2 (Olaparib:Placebo)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit gBRCA-Mutation, die auf die Erstlinienbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie über mindestens 16 Wochen nicht progredient waren	Olaparib: 92 Patienten Placebo: 62 Patienten	Behandlung: Randomisierung innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie, Behandlungsbeginn mindestens 4 und maximal 8 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie. Nach Randomisierung wöchentliche Visiten (Tag 8, 15, 22 und 29), danach alle 4 Wochen während der Studie. Behandlung bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Krankheitsprogres-sion per RECIST und solange der Patient nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung profitiert und kein Abbruchkriterium (Entscheidung des	59 Zentren in 12 Ländern: USA (13), Deutschland (8), Frankreich (7), Israel (7), Spanien (7), UK (6), Italien (4), Belgien (2), Südkorea (2), Australien (1), Kanada (1), Niederlande (1) 12/2014 – Studie läuft noch	Primärer Endpunkt: PFS Weitere patientenrelevante Endpunkte: OS, PFS2, TDT, TFST, TSST, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26, EQ-5D VAS, UE Ergänzende Analysen: ORR, DCR, patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität (Verbesserungsrate und MMRM-Analyse)

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**
				Patienten, UE, Tod, schwere Protokollverletzung) eingetreten ist. Nach Behandlungsende Nachbeobachtung alle 8 Wochen. <u>1. Datenschnitt:</u> 15.01.2019 (geplante finale PFS-Analyse)		

DCR: Krankheitskontrollrate, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UK: Vereinigtes Königreich, USA: Vereinigte Staaten von Amerika, VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	**Olaparib (N=92)**	**Placebo (N=62)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
POLO	600 mg Olaparib (2x150 mg Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme	Placebo (2 Filmtabletten zweimal täglich) zur oralen Einnahme	Vorbehandlung: Die Patienten mussten für mindestens 16 Wochen durchgängig eine Platin-haltige (z. B. Cisplatin, Carboplatin oder Oxaliplatin) Erstlinien-Chemotherapie für ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas erhalten haben ohne Hinweis auf einen Progress nach Ansicht des Prüfarztes. Patienten, die die Platin-haltige Behandlung mindestens 16 Wochen erhielten, aber die Behandlung mit Platin wegen Unverträglichkeiten abbrechen mussten, während die restliche Behandlung fortgesetzt wurde, konnten ebenfalls eingeschlossen werden, wenn es innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie keinen Hinweis auf einen Progress gab.
N: Anzahl Patienten, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen POLO-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

POLO-Studie[a]	**Olaparib (N=92)**	**Placebo (N=62)**
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren):		
MW (STD)	58,2 (10,27)	56,4 (9,07)
Median	57,0	57,0
Altersgruppen: n (%)		
<65	64 (69,6)	49 (79,0)
≥65	28 (30,4)	13 (21,0)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	53 (57,6)	31 (50,0)
Weiblich	39 (42,4)	31 (50,0)

POLO-Studie[a]	Olaparib (N=92)	Placebo (N=62)
Abstammung: n (%)		
Kaukasisch	82 (89,1)	59 (95,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (5,4)	0
Asiatisch	4 (4,3)	2 (3,2)
Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,1)	0
Andere	0	1 (1,6)
Ethnische Herkunft: n (%)		
Hispanisch oder Latino	4 (4,3)	2 (3,2)
Nicht hispanisch oder Latino	88 (95,7)	60 (96,8)
Krankheitscharakteristika		
Dauer von der ursprünglichen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten):		
MW (STD)	10,34 (7,544)	8,78 (5,428)
Median	6,87	6,97
Primärtumor: n (%)[b]		
T0	1 (1,1)	1 (1,6)
TiS	0	0
TX	35 (38,0)	18 (29,0)
T1	6 (6,5)	3 (4,8)
T2	14 (15,2)	10 (16,1)
T3	23 (25,0)	13 (21,0)
T4	12 (13,0)	14 (22,6)
Fehlend	1 (1,1)	3 (4,8)
Regionäre Lymphknoten: n (%)[b]		
N0	17 (18,5)	13 (21,0)
N1	28 (30,4)	21 (33,9)
NX	46 (50,0)	25 (40,3)
Fehlend	1 (1,1)	3 (4,8)
Fernmetastasen: n (%)[b]		
M0	14 (15,2)	7 (11,3)
M1	72 (78,3)	48 (77,4)
MX	5 (5,4)	4 (6,5)
Fehlend	1 (1,1)	3 (4,8)
Tumordifferenzierungsgrad: n (%)[b]		
G1 (gut differenziert)	5 (5,4)	2 (3,2)
G2 (mäßig differenziert)	29 (31,5)	11 (17,7)
G3 (schlecht differenziert)	14 (15,2)	13 (21,0)
G4 (undifferenziert)	6 (6,5)	5 (8,1)
GX (nicht bewertbar)	36 (39,1)	26 (41,9)
Fehlend	2 (2,2)	5 (8,1)

POLO-Studie[a]	Olaparib (N=92)	Placebo (N=62)
Metastasierung (unspezifisch oder spezifisch) vor Chemotherapie: n (%)[c]		
Nein	0	0
Ja	89 (96,7)	61 (98,4)
Fehlend	3 (3,3)	1 (1,6)
Lokalisation der Metastasierung vor Chemotherapie: n (%)		
Aszites	1 (1,1)	1 (1,6)
Knochen	2 (2,2)	2 (3,2)
Magen-Darm-Trakt	1 (1,1)	2 (3,2)
Leber	61 (66,3)	48 (77,4)
Gehirn	0	0
Lunge	10 (10,9)	5 (8,1)
Nebenniere	2 (2,2)	1 (1,6)
Lymphknoten	22 (23,9)	13 (21,0)
Mediastinum	1 (1,1)	1 (1,6)
Peritoneum	10 (10,9)	5 (8,1)
Andere	8 (8,7)	5 (8,1)
Lokales Ergebnis BRCA-Status: n (%)		
BRCA mutiert	30 (32,6)	16[d] (25,8)
BRCA1	10 (33,3)	5 (31,3)
BRCA2	19 (63,3)	11 (68,8)
Beides	1 (3,3)	0
Nicht berichtet	0	0
BRCA VUS	0	0
BRCAwt	0	0
Fehlend	62 (67,4)	46[d] (74,2)
BRCA-Status gemäß Myriad: n (%)[e]		
BRCA1	29 (31,5)	16 (25,8)
BRCA2	59 (64,1)	45 (72,6)
Beides	1 (1,1)	0
Fehlend[f]	3 (3,3)	1 (1,6)
ECOG-PS: n (%)		
0: Normale Aktivität	65 (70,7)	38 (61,3)
1: Eingeschränkte Aktivität	25 (27,2)	23 (37,1)
Fehlend	2 (2,2)	1 (1,6)
Vorbehandlung		
Vorherige Chemotherapie: n (%)		
FOLFIRINOX	79 (85,9)	50 (80,6)
Gemcitabin/Cisplatin	2 (2,2)	3 (4,8)
Andere	10 (10,9)	8 (12,9)
Fehlend	1 (1,1)	1 (1,6)

POLO-Studie[a]	Olaparib (N=92)	Placebo (N=62)
Art der vorherigen Chemotherapie: n (%)		
Doublette	15 (16,3)	10 (16,1)
Triplett	73 (79,3)	46 (74,2)
Andere	3 (3,3)	5 (8,1)
Fehlend	1 (1,1)	1 (1,6)
Dauer der Erstlinienbehandlung vor Randomisierung: n (%)		
≤6 Monate	61 (66,3)	40 (64,5)
>6 Monate	30 (32,6)	21 (33,9)
Fehlend	1 (1,1)	1 (1,6)
Bestes Ansprechen auf Erstlinienbehandlung: n (%)		
SD	45 (48,9)	31 (50,0)
PR/CR	46 (50,0)	30 (48,4)
Fehlend	1 (1,1)	1 (1,6)

a: Alle Angaben beziehen sich auf denn Beginn der POLO-Studie. Die Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie war nicht Teil der POLO-Studie.

b: Der Status gibt den Baseline-Status zu Beginn der Studienbehandlung an. Alle Patienten mussten zu Beginn der Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie, die nicht Teil der POLO-Studie war, einen M1-Status aufweisen. Das Vorliegen eines M0-Status zu Studienbeginn ist auf die Wirkung der Erstlinien-Chemotherapie zurückzuführen.

c: Eine unspezifische Metastase umfasste in der POLO-Studie eine Fernmetastase mit ungenauer bzw. unbekannter Lokalisation, während bei einer „spezifischen Metastase“ die Lokalisation bekannt war.

d: Ein Patient im Placebo-Arm wurde positiv auch das Vorliegen einer BRCA-Mutation gestestet, allerdings wurde nicht dokumentiert, ob eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen vorlag, und ob es sich um eine pathogene Mutation handelte. Aus diesem Grund wurde dieser Patient in die Gruppe „Fehlend“ eingeschlossen.

e: Hierbei handelt es sich um die zentrale Testung, die zum Zeitpunkt des Screenings für alle Patienten durchgeführt wurde.

f: Vier Patienten gaben keine Blutprobe zur retrospektiven, zentralen Testung durch Myriad ab. Bei diesen Patienten lag einmal eine gBRCA2-Mutation vor, die durch ein lokales Testergebnis bestätigt wurde. Des Weiteren hatten zwei dieser Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt ein Testergebnis von Myriad erhalten. Bei drei Patienten lag eine schädliche Deletionsmutation vor, bei einem Patienten eine vermeintlich schädliche Deletionsmutation. Somit waren alle vier Patienten, trotz fehlenden Ergebnisses der zentralen Testung, für die Teilnahme an der POLO-Studie geeignet.

5-FU: 5-Fluorouracil, BRCA1/2: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, BRCAwt: BRCA-Wildtyp, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, FAS: Full-Analysis-Set, FOLFIRINOX: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PR: Partielles Ansprechen, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SD: Stabiler Erkrankungszustand, STD: Standardabweichung, VUS: Varianten unklarer Signifikanz

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 POLO-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Diese schloss erwachsenen Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen ein, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war.

Vor der Randomisierung mussten die Patienten für mindestens 16 Wochen durchgängig eine Platin-haltige (z. B. Oxaliplatin, Carboplatin oder Cisplatin) Erstlinien-Chemotherapie ohne Unterbrechungen erhalten haben, ohne Hinweis auf einen Progress nach Ansicht des Prüfarztes. Patienten, bei denen die Gabe des Platin-Bestandteils der Chemotherapie aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen werden musste, konnten eingeschlossen werden, wenn sie den Platin-Bestandteil der Chemotherapie für mindestens 16 Wochen und die anderen Bestandteile (z. B FOLFIRI oder Fluorouracil/Leucovorin) durchgängig erhalten haben und innerhalb von vier Wochen nach Ende der Chemotherapie keine Anzeichen einer Progression zeigten. Die Randomisierung sollte innerhalb von sechs Wochen nach der letzten Dosis der vorherigen Chemotherapie stattfinden. Mit der Studienbehandlung sollte anschließend so bald wie möglich, aber nicht weniger als vier und nicht mehr als acht Wochen nach der letzten Dosis der vorherigen Chemotherapie begonnen werden. Der BRCA-Mutationsstatus musste vor Randomisierung bekannt sein oder lokal getestet werden. Es wurden 154 Patienten mittels IVRS im Verhältnis 3:2 randomisiert (92 Patienten in den Olaparib-Arm und 62 Patienten in den Placebo-Arm). Die Randomisierung fand unstratifiziert statt. An jedem Behandlungstag nahmen die Patienten oral zweimal täglich (morgens und abends) jeweils zwei Olaparib-Filmtabletten (2x150 mg) oder zwei Placebo-Filmtabletten ein. Die tägliche Olaparib-Dosis betrug somit 600 mg. Die Patienten und sämtliches Studienpersonal waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Verblindung der Therapie wurde durch das einheitliche Einnahmeschema in beiden Behandlungsarmen und durch eine identische Verpackung sowie identisches Aussehen der Olaparib- und Placebo-Filmtabletten gewährleistet.

Die Studienbehandlung sollte bis zur objektiv gemessenen, radiologischen Progression per RECIST fortgeführt werden, konnte aber bei Bedarf verlängert werden, solange der Patient nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung profitierte und kein Abbruchkriterium eintrat (Entscheidung des Patienten, UE, Tod, schwere Protokollverletzung).

Während der ersten vier Wochen erfolgten die Studienvisiten wöchentlich (zu Tag 1, 8, 15, 22 und 29) und danach alle vier Wochen bis zum Behandlungsende. Nach Behandlungsende erfolgte alle acht Wochen eine Nachbeobachtung. Die anschließende Behandlung basierte auf der Entscheidung des Prüfarztes. Alle weiteren systemischen Antitumortherapien wurden bis zum Tod, zum Lost to follow-up oder zur Rücknahme der Einverständniserklärung erfasst.

Zusätzlich zu den achtwöchentlichen Visiten wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Überlebensstatus erfasst.

Die Studie wurde weltweit in 12 Ländern und 59 Studienzentren durchgeführt. Der erste Patient wurde am 16.12.2014 in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende Studie. Neben dem primären Endpunkt PFS wurden alle patientenrelevanten Endpunkte einschließlich Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der primären Analyse, d. h. zum Datenschnitt vom 15.01.2019, analysiert und sind im vorliegenden Dossier präsentiert. Zu diesem Datenschnitt war bei 104 Patienten (ca. 68% Datenreife) ein PFS-Ereignis eingetreten. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist geplant, wenn etwa 106 Ereignisse beobachtet wurden.

Studienpopulation

Insgesamt 154 Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:2 der Behandlung mit Olaparib (92 Patienten) oder Placebo (62 Patienten) zugeteilt.

Die demografischen Merkmale und anderen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Patienten im Olaparib- und Placebo-Arm insgesamt ausgewogen. Die Patienten im Olaparib-Arm waren im Durchschnitt 58,2 Jahre alt und damit vergleichbar mit den Patienten im Placebo-Arm (56,4 Jahre). Im Olaparib-Arm war etwas mehr als die Hälfte (57,6%) der Patienten männlich. Im Placebo-Arm war die Geschlechteraufteilung mit jeweils 50% ausgewogen. Die Patienten waren überwiegend kaukasisch, im Olaparib-Arm zu 89,1% und im Placebo-Arm zu 95,2%. In beiden Behandlungsarmen war die ethnische Herkunft fast ausschließlich nicht hispanisch oder Latino (Olaparib: 95,7%, Placebo: 96,8%).

Die Diagnose lag bei der Randomisierung im Durchschnitt 9-10 Monate zurück (Olaparib: 10,34 Monate, Placebo: 8,78 Monate). Nach Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation hatte über die Hälfte der Patienten eine Tumorausdehnung zwischen T2 und T4 (Olaparib: 53,2%, Placebo: 59,7%) und bei rund einem Drittel war keine Aussage bzgl. der Ausdehnung des Primärtumors möglich (TX: Olaparib: 38%, Placebo: 29%). Ein Fünftel der Patienten wies keinen Lymphknotenbefall (N0) auf (Olaparib: 18,5%, Placebo: 21,0%), ca. 30% der Patienten hatten einen Lymphknotenbefall der Stufe N1 (Olaparib: 30,4%, Placebo: 33,9%) und die übrigen 50% der Patienten wurden entweder der Kategorie NX (keine Aussage möglich) zugeteilt oder wiesen einen fehlenden Wert auf. Fast alle Patienten wiesen vor der Chemotherapie Metastasen auf, 96,7% im Olaparib- und 98,4% im Placebo-Arm. Dabei waren die beiden häufigsten Lokalisationen der Metastasierung die Leber mit über 60% (Olaparib: 66,3%, Placebo: 77,4%) und die Lymphknoten mit über 20% (Olaparib: 23,9%, Placebo: 21,0%). Zur Baseline der POLO-Studie wiesen noch etwa drei Viertel der Patienten Fernmetastasen auf (Olaparib: 78,3%, Placebo: 77,4%). Hinsichtlich des Tumordifferenzierungsgrades zeigten jeweils etwa 40% der Patienten einen mäßig bis schlecht differenzierbaren Tumor (G2 oder G3: Olaparib: 46,7%, Placebo: 38,7%) oder waren nicht bewertbar (GX: Olaparib 39,1%, Placebo: 41,9%). Hinsichtlich des gBRCA-Status zeigte sich sowohl bei der lokalen Testung als auch bei der Testung für alle Patienten mittels Myriad ein Verhältnis von etwa 30:70 zwischen BRCA1 und BRCA2 (lokal: Olaparib: 33,3% BRCA1 und

63,3% BRCA2, Placebo: 31,3% BRCA1 und 68,8% BRCA2; Myriad: Olaparib: 31,5% BRCA1 und 64,1% BRCA2, Placebo: 25,8% BRCA1 und 72,6% BRCA2).

In beiden Behandlungsarmen hatten über 60% der Patienten einen ECOG-PS von 0 und somit eine normale Aktivität (Olaparib: 70,7%, Placebo: 61,3%).

Sowohl im Olaparib-Arm mit 85,9% als auch im Placebo-Arm mit 80,6% bekam der Großteil der Patienten als vorherige Chemotherapie eine Behandlung mit FOLFIRINOX. Bei über 70% der Patienten handelte es sich bei der vorherigen Chemotherapie um ein Triplett (79,3% im Olaparib-Arm und 74,2% im Placebo-Arm). Die Dauer der Erstlinienbehandlung vor Randomisierung lag bei 66,3% der Patienten im Olaparib- und bei 64,5% der Patienten im Placebo-Arm bei maximal 6 Monaten. Das beste Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung teile sich in beiden Behandlungsarmen etwa zu gleichen Teilen zwischen SD und PR/CR auf (Olaparib: 48,9% SD und 50,0% PR/CR, Placebo: 50,0% SD und 48,4% PR/CR).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4-11: Behandlungs- und Beobachtungsdauer POLO-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

POLO-Studie	**Olaparib (N=92)**	**Placebo (N=62)**
Behandlungsdauer (Tage)[a]		
Behandelte Patienten	91	60
Median	182	113
Min; Max	23; 1.379	2; 915
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)		
Randomisierte Patienten	92	62
Median	12,09	11,07
Min; Max	0,3; 45,3	0,3; 45,7
Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben (Monate)		
Randomisierte Patienten	92	62
Median	5,54	3,71
Min; Max	0,0; 45,3	0,0; 32,1
Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben 2 (Monate)		
Randomisierte Patienten	92	62
Median	8,36	8,03
Min; Max	0,0; 45,3	0,0; 32,4
Beobachtungsdauer für Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Monate)		
Randomisierte Patienten	92	62
Median	6,39	4,78

POLO-Studie	**Olaparib (N=92)**	**Placebo (N=62)**
Min; Max	0,3; 45,3	0,1; 30,1
Beobachtungsdauer für Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Monate)		
Randomisierte Patienten	92	62
Median	8,97	8,31
Min; Max	0,3; 45,3	0,1; 32,0
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate)		
Patienten mit mindestens einer Erhebung	89	58
Median	6,08	4,45
Min; Max	0,0; 45,3	0,0; 30,1
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-PAN26 (Monate)		
Patienten mit mindestens einer Erhebung	88	58
Median	6,18	4,45
Min; Max	0,0; 45,3	0,0; 30,1
Beobachtungsdauer für EQ-5D (Monate)		
Patienten mit mindestens einer Erhebung	89	58
Median	6,08	4,45
Min; Max	0,0; 45,3	0,0; 30,1
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse (Monate)		
Behandelte Patienten	91	60
Median	6,51	4,70
Min; Max	1,1; 45,3	0,3; 30,1

a: Alle Angaben beziehen sich auf die gesamte Behandlungsdauer: Gesamttage = Tag letzte Dosis - Tag erste Dosis +1.
Quelle: [7, 58].
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, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Im Olaparib-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer 182 Tage, im Placebo-Arm war die Behandlungsdauer mit 113 Tagen deutlich kürzer.

Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Olaparib 12,09 Monate, unter Placebo betrug sie 11,07 Monate und war damit um ca. einen Monat kürzer als die Beobachtungsdauer unter Olaparib.

Für das PFS und die TFST zeigte sich im Olaparib-Arm ebenfalls eine längere Beobachtungsdauer als im Placebo-Arm. Für das PFS betrug der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen 1,83 Monate; für die TFST waren es 1,61 Monate.

Der Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern war für die Endpunkte PFS2 und TSST etwas geringer als für die zuvor genannten Endpunkte. Für das PFS2 betrug der Unterschied der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen 0,33 Monate, für die TSST waren es 0,66 Monate.

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS betrug die mediane Beobachtungsdauer im Olaparib-Arm zwischen 6,08 und 6,18 Monaten, im Placebo-Arm waren es jeweils 4,45 Monate. Die Patienten im Olaparib-Arm wiesen somit eine um ca. 1,6-1,7 Monate längere mediane Beobachtungsdauer auf als die Patienten im Placebo-Arm.

Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 6,51 Monate im Olaparib-Arm und 4,70 Monate im Placebo-Arm. Damit beträgt der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen 1,81 Monate.

Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext

Derzeit sprechen die deutschen und europäischen Leitlinien keine Empfehlungen zur Erhaltungstherapie bei Patienten in der Zielpopulation aus [8, 11, 16]. Es ist davon auszugehen, dass kein etablierter Behandlungsstandard für diese Therapiesituation in europäischen Zentren vorliegt. Darüber hinaus bestimmte der G-BA das beobachtende Abwarten als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches in der POLO-Studie hinreichend durch den Placebo-Arm abgedeckt wird.

Die Dosierung von Olaparib in der POLO-Studie entspricht der zulassungskonformen Dosis aus der aktuell gültigen Fachinformation (300 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg, bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität) [1].

In der POLO-Studie war der Anteil an männlichen (55%) und weiblichen Patienten (45%) ausgeglichen. Das Pankreaskarzinom ist eine Erkrankung, von der Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind [8, 59, 60]. Das Geschlechterverhältnis der POLO-Studie stimmt daher mit dem des deutschen Versorgungskontexts überein.

Das mittlere Erkrankungsalter des Pankreaskarzinom liegt laut Robert Koch-Institut (RKI) bei 72 Jahren (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen) [59]. Das mediane Alter der Patienten der POLO-Studie betrug 57 Jahre. Zudem waren ca. 73% aller Patienten jünger als 65 Jahre. Das mediane Alter der Patienten in der POLO-Studie liegt somit unter dem vom RKI beschriebenen medianen Erkrankungsalter. Dieser Sachverhalt lässt sich darauf zurückführen, dass nur Patienten mit einer gBRCA-Mutation in die POLO-Studie eingeschlossen wurden. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass das Alter von Patienten mit BRCA-mutiertem Pankreaskarzinom, bei denen weitere Fälle in der Familienanamnese vorlagen, zum

Zeitpunkt der Diagnose im Median 62,9 Jahre beträgt [61]. Das mediane Alter der Patienten in der POLO-Studie ähnelt somit dem beschriebenen medianen Erkrankungsalter für Patienten mit BRCA-mutiertem Pankreaskarzinom.

In die POLO-Studie wurden überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen (89,1% im Olaparib-Arm, 95,2% im Placebo-Arm). Damit entspricht die Studienpopulation dem deutschen Versorgungskontext.

Das Vorliegen einer gBRCA-Mutation war bei ca. 31% der Patienten bereits vor dem Screening durch ein früheres, positives Testergebnis bekannt. Eine molekulare Testung wird derzeit von den deutschen und europäischen Leitlinien aufgrund fehlender therapeutischer Relevanz noch nicht regelhaft empfohlen [8, 11, 16]. Zum Zeitpunkt des Screenings wiesen jeweils ca. 29% bzw. 68% der Patienten eine gBRCA1- bzw. gBRCA2-Mutation auf (Nachweis durch Myriad-Testung). Nur bei einem Patienten (0,6%) waren beide Gene in der Keimbahn mutiert. Schätzungen zufolge kommen unter Patienten mit Pankreaskarzinom gBRCA2-Mutationen ungefähr dreimal so häufig vor wie gBRCA1-Mutationen [62]. Auch in der POLO-Studie kamen gBRCA2-Mutationen häufiger vor als gBRCA1-Mutationen.

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie war sichergestellt, dass alle Patienten mit einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie vorbehandelt waren. Die deutschen und europäischen Leitlinien sprechen derzeit ihre Therapieempfehlungen ungeachtet des gBRCA-Mutationsstatus aus. Eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie nach dem FOLFIRINOX-Schema wird empfohlen, wenn der Patient einen guten Leistungs- und Allgemeinzustand vorweist (ECOG-PS 0-1) [8, 11, 16]. In der POLO-Studie wiesen 98% der Patienten einen ECOG-PS 0-1 auf; für die restlichen 3 Patienten liegen keine Angaben zum ECOG-PS vor. Circa 84% der Patienten erhielten FOLFIRINOX als Erstlinien-Chemotherapie und somit eine Platin-haltige Therapie, die dem Empfehlungsstandard der Leitlinien entspricht. Weitere 3% der Patienten erhielten Gemcitabin/Cisplatin in der Erstlinie. 13% der Patienten erhielten eine andere Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie. Die Verschreibung von nicht von den Leitlinien standardmäßig empfohlenen Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapien ist auch für den deutschen Versorgungskontext belegt [63]. Somit spiegeln die Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapien in der POLO-Studie den klinischen Versorgungsalltag in Deutschland wider.

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/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 Datenüberwachungskomitee überprüfte die Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit.

Die Gesamtbetrachtung ergibt, dass die Ergebnisse der POLO-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind und somit für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden können.

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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POLO	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde transparent beschrieben und adäquat durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Zuteilungsverhältnis 3:2 mithilfe eines IVRS/IWRS. Die Randomisierung erfolgte unstratifiziert.

Die Studientherapie war für die geplanten Analysen so lange verblindet, bis alle Entscheidungen über die Auswertbarkeit der Daten jedes einzelnen Patienten gefällt und dokumentiert waren. Es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für die Patienten und für sämtliches Studienpersonal. Die identische Verpackung und das Aussehen der Prüfmedikation sowie das identische Einnahmeschema für beide Behandlungsgruppen sicherten die Verblindung der Studientherapie. Per Protokoll sollte eine Entblindung nur in medizinischen Notfällen stattfinden, d. h. wenn eine geeignete Behandlung des Patienten das Wissen über die randomisierte Studienmedikation erforderlich machte. Eine Entblindung war demnach nur im Falle von unerwarteten SUE, die im Verdacht standen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Zusammenhang zu stehen, möglich.

Per Protokoll der POLO-Studie waren eine generelle Entblindung vor der finalen Analyse sowie ein Behandlungswechsel innerhalb der Studie in den Olaparib-Arm 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Sicherheit**
	OS	**PFS, PFS2**	**TFST, TSST**	**EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26, EQ-5D VAS**	**EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26**	**UE**
POLO	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-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic 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 ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
POLO	**Gesamtüberleben (OS)** Das OS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der POLO-Studie. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.
FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben	

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO 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 Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Versterben unabhängig von der Todesursache.

Die Endpunkterheber waren in Bezug auf die Studienmedikation verblindet. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden neun Patienten im

Olaparib- und 18 Patienten im Placebo-Arm entblindet. Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv feststellbar.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der POLO-Studie zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt sieben Patienten (11,3%) aus dem Placebo-Arm Olaparib in einer nachfolgenden Therapielinie. Vor diesem Hintergrund kann eine potenzielle Verzerrung des Endpunkts Gesamtüberleben nicht vollständig ausgeschlossen werden, allerdings kann dieser Faktor innerhalb der POLO-Studie auch nicht behoben werden, da die Prüfärzte sämtliche Folgetherapien ohne Einfluss des Sponsors selbst festlegen konnten und dies somit dem natürlichen Behandlungsverlauf entspricht. Insgesamt wird daher auch hier kein verzerrender Einfluss angenommen.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde gemäß Studienprotokoll auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) berechnet. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (12,09 Monate vs. 11,07 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der verblindeten POLO-Studie 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
OS	92	41 (44,6)	18,9 [14,9; 26,2]	62	30 (48,4)	18,1 [12,6; 26,1]	0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.
Quelle: [7].
FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OS: Gesamtüberleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus

Im Olaparib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 44,6% der Patienten (41 von 92) im Vergleich zu 48,4% (30 von 62) im Placebo-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit lag im Olaparib-Arm bei 18,9 Monaten und im Placebo-Arm bei 18,1 Monaten. Unter der Behandlung mit Olaparib zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,91 [0,56; 1,46]; p=0,6833).

In Abbildung 2 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [7].
FAS: Full-Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben

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: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
POLO	**Progressionsfreies Überleben (PFS)** PFS war primärer Endpunkt der POLO-Studie 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 die Patienten die randomisierte Therapie abgebrochen und ggf. eine andere Antitumortherapie vor der Progression erhalten haben. RECIST Version 1.1 wurde so modifiziert, dass die Beurteilung der Progression aufgrund neuer Läsionen bei Patienten ohne Tumornachweis zu Baseline möglich war. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungstermins aus der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression hatte oder verstarb, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung (vor den fehlenden Visiten) zensiert. Lagen zwischen zwei Visiten ohne Progression zwei fehlende Visiten und anschließend wurde eine Progression festgestellt, wurde der Patient nicht zensiert, sondern ging als Patient mit Ereignis in die Analyse ein. Ein Patient wurde zu Tag 1 zensiert, wenn für diesen Patienten keine auswertbaren Befunde zu Baseline bzw. Folgevisiten vorlagen (außer der Patient verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline). Die primäre Analyse des PFS basierte auf der Evaluierung des Tumorstatus durch ein BICR. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. **Ergänzende Analysen zum PFS** Ergänzend zu PFS werden die präspezifizierten Analysen zum objektiven Ansprechen (ORR und Dauer des Ansprechens (DoR)), sowie die DCR beschrieben. Die ORR gibt den Anteil an Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen von allen Patienten mit einer messbaren Erkrankung zu Baseline an. Die DCR gibt den Anteil an Patienten mit mindestens einer Visite mit einem CR oder PR oder Patienten, deren Erkrankung stabil (SD) oder nicht messbar (NED) für mindestens 16 Wochen war, an. **Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)** PFS2 war ein sekundärer Endpunkt der POLO-Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: zweite Progression (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethode; beinhaltet radiologische Verfahren oder klinische Beurteilung anhand von Symptomen) oder Tod aus jeglichen Gründen. Patienten, 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. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine zweite Progression hatte oder verstarb, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Prüfarzt-Bewertung (vor den fehlenden Visiten) zensiert. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.

BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, CR: Vollständiges Ansprechen, DCR: Krankheitskontrollrate, DoR: Dauer des Ansprechens, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NED: No Evidence of Disease, ORR: Objektive Ansprechrate, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SD: Stabiler Erkrankungszustand

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PFS	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

Das PFS war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten objektiv festgestellten Krankheitsprogression oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie. Es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patienten und sämtliches Studienpersonal. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde kein Patient im Olaparib- und sieben Patienten im Placebo-Arm vor Progress (BICR-Beurteilung gemäß modifizierten RECIST Version 1.1) vorzeitig entblindet. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch ein BICR beurteilt.

Die Analyse des primären Endpunkts PFS wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (5,54 Monate vs. 3,71 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt. Die Analyse erfolgte somit 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 aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das PFS als niedrig bewertet.

Progressionsfreies Überleben 2

PFS2 war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer zweiten Progression oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie. Es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patienten und sämtliches Studienpersonal. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für die Analyse des PFS2 wurde ein Progress durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethode (radiologische Verfahren oder klinische Beurteilung anhand von Symptomen) beurteilt.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der POLO-Studie zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt sieben Patienten (11,3%) aus dem Placebo-Arm Olaparib in einer nachfolgenden Therapielinie. Vor diesem Hintergrund kann eine potenzielle Verzerrung des Endpunkts PFS2 nicht vollständig ausgeschlossen werden, allerdings kann dieser Faktor innerhalb der POLO-Studie auch nicht behoben werden, da die Prüfärzte sämtliche Folgetherapien ohne Einfluss des Sponsors selbst festlegen konnten und dies somit dem natürlichen Behandlungsverlauf entspricht. Insgesamt wird daher auch hier kein verzerrender Einfluss angenommen.

Die Analyse des Endpunkts PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (8,36 Monate vs. 8,03 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

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 oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. Bei der Beurteilung eines PFS2 war dem behandelnden Arzt die Wahl der Diagnosemethode freigestellt. Der Arzt beurteilte demnach den Progress gemäß seinem üblichen Vorgehen.

Unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für das PFS2 als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n[a] (%)**	**Median in Monaten[b] [95%-KI]**	**N**	**n[a] (%)**	**Median in Monaten[c] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[c]**
PFS	92	60 (65,2)	7,4 [4,1; 11,0]	62	44 (71,0)	3,8 [3,5; 4,9]	**0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038**
PFS2	92	41 (44,6)	13,2 [7,8; 26,2]	62	30 (48,4)	9,2 [7,6; 13,5]	0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die keine Progression aufwiesen und nicht verstarben oder Patienten, die eine Progression nach zwei oder mehr verpassten Visiten aufwiesen, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) oder zu Tag 1 zensiert, falls es keine durchgeführte Visite gab. Patienten, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zu Tag 1 zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Visiten nach Baseline.

b: Kaplan-Meier Methode.

c: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

Quelle: [7].

FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, vs.: Versus

Progressionsfreies Überleben

Im Olaparib-Arm hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 65,2% der Patienten (60 von 92) ein PFS-Ereignis, im Placebo-Arm waren es 71,0% (44 von 62). Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo vor (HR [95%-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]; p=0,0038). Dies entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 47%. Für Patienten im Olaparib-Arm lag das mediane PFS bei 7,4 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Placebo-Arm bereits nach 3,8 Monaten erreicht wurde. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um 3,6 Monate, also einer Verdopplung unter einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich des PFS (Abbildung 3).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [7].
FAS: Full-Analysis-Set, PFS: Progressionsfreies Überleben

Ergänzende Analysen zum PFS

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Tumoransprechen (ORR und DCR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[a]	RR [95%-KI]; p-Wert[a]	RD [95%-KI]; p-Wert[a]
ORR	78	18 (23,1)	52	6 (11,5)	2,30 [0,89; 6,76]; 0,0887	2,00 [0,91; 5,21]; 0,0887	0,12 [-0,02; 0,24]; 0,0887
DCR	92	49 (53,3)	62	23 (37,1)	1,93 [1,01; 3,77]; 0,0478	1,44 [1,003; 2,15]; 0,0478	0,16 [0,00; 0,31]; 0,0478

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation für ORR: Teilpopulation des FAS mit messbarer Erkrankung.
Analysepopulation für DCR: FAS.
a: 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 Profile-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: [58].

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[a]	RR [95%-KI]; p-Wert[a]	RD [95%-KI]; p-Wert[a]
DCR: Krankheitskontrollrate, FAS: Full-Analysis-Set, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, ORR: Objektive Ansprechrate, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus							

Im Olaparib-Arm hatten 78 von 92 Patienten eine messbare Erkrankung zu Baseline und gingen in die Analysen zum objektiven Ansprechen mit ein. Im Placebo-Arm waren es 52 von 62 Patienten. Auf die Behandlung mit Olaparib sprachen gemäß der Einschätzung des BICR 23,1% der Patienten (18 von 78) an, im Placebo-Arm waren es 11,5% der Patienten (6 von 52). Dabei zeigten im Olaparib-Arm 2,6% der Patienten (2 von 78) ein CR und 20,5% der Patienten (16 von 78) ein PR. Im Placebo-Arm wiesen 11,5% der Patienten (6 von 52) ein PR und kein Patient ein CR auf [7]. Für die objektive Ansprechrate (ORR) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 2,00 [0,91; 5,21]; p=0,0887).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug im Olaparib-Arm 5,4 Monate und im Placebo-Arm 3,6 Monate. Bei der medianen Dauer des Ansprechens der 18 Responder im Olaparib- und der 6 Responder im Placebo-Arm zeigte sich ein deutlicher numerischer Unterschied mit 24,9 Monaten im Olaparib-Arm gegenüber 3,7 Monaten im Placebo-Arm [7]. Im Olaparib-Arm lag der Anteil der Patienten mit einer DCR bei 53,3% im Gegensatz zu 37,1% im Placebo-Arm und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 1,44 [1,003; 2,15]; p=0,0478).

Progressionsfreies Überleben 2

Der bei der PFS-Verlängerung beobachtete Wirksamkeitsvorteil setzte sich beim PFS2 numerisch fort, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied mehr (HR [95%-KI]: 0,76 [0,46; 1,23]; p=0,2597). Das mediane PFS2 lag im Olaparib-Arm bei 13,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 9,2 Monaten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 44,6% der Patienten im Olaparib-Arm (41 von 92) und 48,4% der Patienten im Placebo-Arm (30 von 62) ein PFS2-Ereignis.

In Abbildung 4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 dargestellt.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [7].
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 4-21: Operationalisierung von Zeit bis zur Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
POLO	**Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)** 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. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten wahrgenommenen Visite zensiert, zu der sie noch keine Folgetherapie erhalten hatten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter der Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. **Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)** 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. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten wahrgenommenen Visite zensiert, zu der sie noch keine zweite Folgetherapie erhalten hatten. Das HR mit dem zugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.
FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO 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

Die TFST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben.

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie. Es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patienten und sämtliches Studienpersonal. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Endpunkts TFST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (6,39 Monate vs. 4,78 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

Für den Endpunkt TFST erfolgte somit eine Analyse 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 die TFST als niedrig bewertet.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Die TSST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie bzw. bis zum Versterben.

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie. Es erfolgte eine Verblindung der Studientherapie für Patienten und sämtliches Studienpersonal. Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die protokollkonforme Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Olaparib war in der POLO-Studie zwar nicht explizit vorgesehen, dennoch erhielten zum aktuellen Datenschnitt sieben Patienten (11,3%) aus dem Placebo-Arm Olaparib in einer nachfolgenden Therapielinie. Vor diesem Hintergrund kann eine potenzielle Verzerrung des Endpunkts TSST nicht vollständig ausgeschlossen werden, allerdings kann dieser Faktor innerhalb der POLO-Studie auch nicht behoben werden, da die Prüfärzte sämtliche Folgetherapien ohne Einfluss des Sponsors selbst festlegen konnten und dies somit dem natürlichen Behandlungsverlauf entspricht. Insgesamt wird daher auch hier kein verzerrender Einfluss angenommen.

Die Analyse des Endpunkts TSST wurde auf Basis der ITT-Population (FAS) berechnet. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik geschätzt. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (8,97 Monate vs. 8,31 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

Für den Endpunkt TSST erfolgte somit eine Analyse 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 die TSST als niedrig bewertet.

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 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n[a] (%)**	**Median in Monaten[b] [95%-KI]**	**N**	**n[a] (%)**	**Median in Monaten[b] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[c]**
TFST	92	58 (63,0)	8,6 [6,2; 12,5]	62	46 (74,2)	5,7 [4,2; 6,3]	**0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013**
TSST	92	50 (54,3)	13,2 [8,8; 20,0]	62	39 (62,9)	9,2 [8,3; 13,1]	0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten mit einer ersten bzw. zweiten Folgetherapie oder Patienten, die verstarben. Der Endpunkt wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten bzw. zweiten Folgetherapie nach Abbruch der Behandlung oder bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten und die noch keine erste bzw. zweite Folgetherapie erhielten, wurden für die statistische Analyse zur letzten wahrgenommenen Visite zensiert, zu der sie noch keine Folgetherapie erhalten hatten.

b: Kaplan-Meier Methode.

c: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

Quelle: [7].

FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, vs.: Versus

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Die mediane TFST betrug unter Olaparib 8,6 Monate im Vergleich zu 5,7 Monaten unter Placebo. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie um 2,9 Monate unter einer Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt TFST lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo vor (HR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,76]; p=0,0013). Dies entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 50%. Für den Endpunkt TFST hatten im Olaparib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 63% der Patienten (58 von 92) ein Ereignis, im Placebo-Arm waren es 74,2% (46 von 62). Die am häufigsten verordnete erste Folgetherapie war in beiden Armen FOLFIRINOX mit 22,8% (Olaparib) bzw. 25,8% (Placebo) (siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Auflistung der Wirkstoffe und Therapieregime der ersten Folgetherapie aus RCT

Erste Folgetherapie[a]	**Olaparib (N=92)** **n (%)**	**Placebo (N=62)** **n (%)**
Gesamt	**45 (48,9)**	**46 (74,2)**
5-FU/Carboplatin	2 (2,2)	0 (0)
5-FU/Cisplatin	2 (2,2)	0 (0)
Capecitabin/Irinotecan	0 (0)	2 (3,2)
FOLFIRI	5 (5,4)	3 (4,8)
FOLFIRI/Capecitabin	1 (1,1)	1 (1,6)
FOLFIRINOX	21 (22,8)	16 (25,8)
FOLFOX	2 (2,2)	3 (4,8)
Gemcitabin	0 (0)	3 (4,8)
Gemcitabin/Abraxan	1 (1,1)	6 (9,7)
Gemcitabin/Abraxan/Cisplatin	0 (0)	1 (1,6)
Gemcitabin/Carboplatin	0 (0)	1 (1,6)
Gemcitabin/Cisplatin	3 (3,3)	6 (9,7)
Gemox	3 (3,3)	1 (1,6)
Prüfpräparat	1 (1,1)	1 (1,6)
Prüfpräparat/BL-8040/Pembrolizumab	1 (1,1)	0 (0)
Irinotecan	1 (1,1)	0 (0)
LV5FU2	2 (2,2)	0 (0)
Olaparib	0 (0)	2 (3,2)

Quelle: [58].
5-FU: 5-Fluorouracil, FOLFIRI: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan, FOLFIRINOX: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin, FOLFOX: 5-FU+Folinsäure+Oxaliplatin, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Kaplan-Meier-Kurve illustriert den Vorteil für den Olaparib-Arm bezüglich der TFST (Abbildung 5).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für TFST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [7].
FAS: Full-Analysis-Set, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der TFST setzte sich für TSST numerisch fort, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied mehr (HR [95%-KI]: 0,68 [0,44; 1,05]; p=0,0825). Für Patienten im Olaparib-Arm lag die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie bei 13,2 Monaten, im Placebo-Arm lag diese bei 9,2 Monaten. Für den Endpunkt TSST hatten im Olaparib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts 54,3% der Patienten (50 von 92) ein Ereignis, im Placebo-Arm waren es 62,9% (39 von 62). Die am häufigsten verordneten zweiten Folgetherapien waren im Olaparib-Arm Gemcitabin/Abraxan (10,9%) und im Placebo-Arm wiederum Olaparib (8,1%) (siehe Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Auflistung der Wirkstoffe und Therapieregime der zweiten Folgetherapie aus RCT

Zweite Folgetherapie[a]	**Olaparib (N=92)** **n (%)**	**Placebo (N=62)** **n (%)**
Gesamt	**26 (28,3)**	**27 (43,5,7)**
5-FU/Carboplatin	1 (1,1)	0 (0)
5-FU/Cisplatin	0 (0)	1 (1,6)
Abraxan	2 (2,2)	1 (1,6)
Abraxan/Carboplatin für das Ovarialkarzinom	0 (0)	1 (1,6)

Zweite Folgetherapie[a]	**Olaparib (N=92)** **n (%)**	**Placebo (N=62)** **n (%)**
Capecitabin für das Adenokarzinom des Rektums	0 (0)	1 (1,6)
Capecitabin/Mitomycin	0 (0)	1 (1,6)
Cisplatin	1 (1,1)	0 (0)
FOLFIRI	3 (3,3)	4 (6,5)
FOLFIRINOX	2 (2,2)	3 (4,8)
FOLFOX	0 (0)	1 (1,6)
Gemcitabin	1 (1,1)	0 (0)
Gemcitabin/Abraxan	10 (10,9)	2 (3,2)
Gemcitabin/Abraxan/Cisplatin	1 (1,1)	1 (1,6)
Gemcitabin/Capecitabin	0 (0)	1 (1,6)
Gemcitabin/Carboplatin	0 (0)	1 (1,6)
Gemcitabin/Cisplatin	3 (3,3)	1 (1,6)
Gemcitabin/Cisplatin/Veliparib	0 (0)	1 (1,6)
Gemox	0 (0)	1 (1,6)
Prüfpräparat	0 (0)	1 (1,6)
LV5FU2	1 (1,1)	0 (0)
Olaparib	0 (0)	5 (8,1)
Pembrolizumab	1 (1,1)	0 (0)

Quelle: [58].

5-FU: 5-Fluorouracil, FOLFIRI: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan, FOLFIRINOX: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin, FOLFOX: 5-FU+Folinsäure+Oxaliplatin, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für TSST (Gesamtpopulation, FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [7].
FAS: Full-Analysis-Set, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

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: EORTC QLQ-C30, -PAN26, EQ-5D VAS

Tabelle 4-26: Operationalisierung der patientenberichteten Morbidität

Studie	Operationalisierung
POLO	**EORTC QLQ-C30 – Symptome** Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zu Baseline und während der Behandlung alle 28 Tage sowie zum Behandlungsende und 30 Tage danach ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung des Studienpersonals, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS, jedoch gingen nur Patienten mit einem Baseline-Wert in die Analyse ein. Folgende Symptome wurden erhoben:

Studie	Operationalisierung
	• Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung • Diarrhö • Zusätzlich wurden finanzielle Schwierigkeiten betrachtet Für die oben genannten Symptome wurden folgende Analysen durchgeführt: • **Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung**: Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um ≥10 Punkte). Die klinisch relevante Verschlechterung galt als bestätigt, wenn sie an zwei aufeinanderfolgenden Visiten (innerhalb von 21 Tagen) beobachtet wurde. Patienten, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden entgegen der Präspezifikation im Studienprotokoll zum Zeitpunkt des Todes zensiert, um der gängigen Bewertungspraxis im Rahmen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben waren, sowie Patienten mit einem Baseline-Wert >90 wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatte, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren EORTC QLQ-C30-Messung vor den fehlenden Visiten zensiert. Lagen zwischen zwei Visiten ohne Verschlechterung zwei fehlende Visiten vor, und wurde anschließend eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung festgestellt, wurde der Patient nicht zensiert, sondern ging als Patient mit Ereignis in die Analyse ein. Patienten, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, die einen Baseline-Wert aufweisen. Das HR und das 95%-KI wurden mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. • **Ergänzende Analyse: Verbesserungsrate**: Anteil an Patienten mit einer in der nachfolgenden Messung bestätigten Verbesserung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline (entspricht einer Abnahme um ≥10 Punkte). Bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen im Abstand von mindestens 21 Tagen. Auf möglicherweise fehlende Visiten wurde, wenn der Patient bei der letzten Visite eine Verbesserung aufwies und nach zwei weiteren aufeinanderfolgenden Visiten nicht verstorben war, im Gegensatz zu den TTE-Analysen keine Rücksicht genommen, wodurch sich die Anzahlen an Patienten mit einer Verbesserung zwischen der Verbesserungsrate und der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung leicht unterscheiden können. Patienten mit einem Baseline-Wert <10 gingen als Patienten ohne Verbesserung in die Analyse ein. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, die einen Baseline-Wert aufwiesen. Die Analyse für das OR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells. Das 95%-KI wurde mittels eines Profile-Likelihood-Ansatzes berechnet. Das RR und die RD wurden analysiert unter Verwendung eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells. • **Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc)**: Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥10 Punkte). Die klinisch relevante Verbesserung galt als bestätigt, wenn sie an zwei

Studie	Operationalisierung
	aufeinanderfolgenden Visiten (mindestens 21 Tagen auseinander) beobachtet wurde. Patienten, die vor einer klinisch relevanten Verbesserung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen, sowie Patienten mit einem Baseline-Wert <10 wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine bestätigte klinisch relevante Verbesserung hatte, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren EORTC QLQ-C30-Messung vor den fehlenden Visiten zensiert. Lagen zwischen zwei Visiten ohne Verbesserung zwei fehlende Visiten vor, und wurde anschließend eine bestätigte klinisch relevante Verbesserung festgestellt, wurde der Patient nicht zensiert, sondern ging als Patient mit Ereignis in die Analyse ein. Patienten, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, die einen Baseline-Wert aufwiesen. Das HR und das 95%-KI wurden mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. • **Ergänzende Analyse: Mittlere Änderung der Symptome** zum Ausgangswert bis zu Zyklus 6 mittels einer MMRM-Analyse. Gemäß statistischem Analyseplan wurden nur Visiten, bei denen mindestens 25% der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Baseline aufwiesen, in die Analyse eingeschlossen. Dies war bis Zyklus 6 der Fall. Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag. Die MMRM-Analyse beinhaltet Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als erklärende Variablen, sowie Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Visite als Kovariaten. Die Messungen zu Behandlungsende und 30 Tage danach wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite gehen als feste Effekte in das Modell ein, die Patienten als zufällige Effekte. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur nicht konvergierte, wurden Modell 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. Gemäß dem Methodenpapier des IQWiG [5] wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, falls die Konfidenzintervallgrenzen der SMD die Irrelevanzschwelle von ±0,2 über- bzw. unterschritten. **EORTC QLQ-PAN26 – Symptome** Der EORTC QLQ-PAN26-Fragebogen wurde zu Baseline, zu Tag 8, 15, 22 und ab Zyklus 2 Tag 1 alle 28 Tage sowie zum Behandlungsende und 30 Tage danach ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung des Studienpersonals, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS, jedoch gingen nur Patienten mit einem Baseline-Wert in die Analyse ein. Folgende Symptome wurden erhoben: • Pankreatische Schmerzen • Verdauungseinschränkungen • Veränderte Stuhlgewohnheiten • Hepatische Symptome • Körperbild • Blähgefühl • Verdauungsstörung • Flatulenz • Gewichtsverlust

Studie	Operationalisierung
	• Muskelschwäche an Armen und Beinen • Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen • Mundtrockenheit • Veränderter Geschmackssinn • Zukunftssorgen • Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten Für die oben genannten Symptome wurden die gleichen Analysen wie beim EORTC QLQ-C30 durchgeführt. **EQ-5D VAS** Der EQ-5D-Fragebogen wurde zu Baseline, zu Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus sowie zum Behandlungsende und 30 Tage danach ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung des Studienpersonals, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS, jedoch gingen nur Patienten mit einem Baseline-Wert in die Analyse ein. Für die VAS des EQ-5D wurden die gleichen Analysen wie beim EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 durchgeführt. Als MID wurde hier 10 in den entsprechenden Analysen verwendet. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Abnahme des Scores um ≥7 Punkte betrachtet.
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, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, OR: Odds Ratio, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, TTE: Time-to-Event, 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

POLO Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
EORTC QLQ-C30	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EORTC QLQ-PAN26	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D VAS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, ITT: Intention to treat, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt patientenberichtete Morbidität wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptome), EORTC QLQ-PAN26 (Symptome) und EQ-5D VAS operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit diese in der persönlichen Einschätzung ihrer Symptomatik und ihres Gesundheitsstatus nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der POLO-Studie war die Verblindung aller Beteiligten inklusive der Patienten gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung des Gesundheitsstatus auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung sowie für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung wurden Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten durchgeführt. Für die EQ-5D VAS wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 7 Punkten durchgeführt. Diese Analysen wurden auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt, die alle Patienten der FAS mit einem Baseline-Wert enthält. Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden fünf Patienten ohne post-Baseline-Wert zu Tag 1 zensiert (Olaparib: zwei Patienten (2,2%), Placebo: drei Patienten (5,2%)); für den EORTC QLQ-PAN26 waren es vier Patienten (Olaparib: ein Patient (1,1%), Placebo: drei Patienten (5,2%)); und für die EQ-5D VAS fünf Patienten (Olaparib: zwei Patienten (2,2%), Placebo: drei Patienten (5,2%)). Für die Berechnung der Verbesserungsrate

(ergänzende Analyse) wurde ebenfalls eine MID von 10 Punkten und die Teilpopulation aller Patienten aus dem FAS mit einem Baseline-Wert verwendet. Es wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 7 Punkten durchgeführt. Als ergänzende Analyse wurde die mittlere Veränderung zu Baseline wurde mittels einer MMRM-Analyse berechnet. Diese Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine post-Baseline-Messung vorlag. Die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (ca. 6 Monate versus. ca. 4 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

Insgesamt war die Rücklaufquote für alle drei Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und liegt nur zu Zyklus 25 unter 80% (Tabelle 4-28). Ein Fragebogen galt auch als ausgefüllt, wenn für einen Patienten angekreuzt wurde, dass dieser aufgrund einer zu hohen Symptomlast nicht in der Lage war, den Fragebogen auszufüllen. Gemäß Studienprotokoll wäre dies gleichbedeutend mit einer Verschlechterung. Jedoch wurde dies nur bei einem Patienten zu einer Visite umgesetzt, sodass die Daten dennoch als aussagekräftig und bewertungsrelevant anzusehen sind.

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-PAN26 und EQ-5D (FAS)

POLO-Studie **Mess-instrument** **Zeitpunkt**	**Olaparib (N=92)**			**Placebo (N=62)**		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**	**Erwartete Anzahl Fragebögen**	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**
EORTC QLQ-C30						
Screening	92	89	96,7	62	58	93,5
Baseline	92	89	96,7	62	58	93,5
Zyklus 2	86	83	96,5	54	54	100,0
Zyklus 3	77	74	96,1	40	39	97,5
Zyklus 4	68	67	98,5	37	36	97,3
Zyklus 5	59	55	93,2	26	23	88,5
Zyklus 6	51	48	94,1	19	19	100,0

POLO-Studie Mess-instrument Zeitpunkt	Olaparib (N=92)			Placebo (N=62)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf-quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf-quote (%)
Zyklus 7	45	43	95,6	13	13	100,0
Zyklus 8	40	38	95,0	9	9	100,0
Zyklus 9	37	35	94,6	8	7	87,5
Zyklus 10	34	32	94,1	7	7	100,0
Zyklus 11	31	29	93,5	7	7	100,0
Zyklus 12	28	27	96,4	7	7	100,0
Zyklus 13	25	23	92,0	6	6	100,0
Zyklus 14	22	21	95,5	5	5	100,0
Zyklus 15	21	20	95,2	4	4	100,0
Zyklus 16	19	17	89,5	4	4	100,0
Zyklus 17	17	17	100,0	4	4	100,0
Zyklus 18	15	15	100,0	4	4	100,0
Zyklus 19	16	16	100,0	4	4	100,0
Zyklus 20	16	15	93,8	4	4	100,0
Zyklus 21	13	13	100,0	3	3	100,0
Zyklus 22	12	12	100,0	3	3	100,0
Zyklus 23	11	11	100,0	2	2	100,0
Zyklus 24	10	10	100,0	2	2	100,0
Zyklus 25	10	9	90,0	2	2	100,0
Zyklus 26	10	9	90,0	2	2	100,0
Zyklus 27	8	8	100,0	2	2	100,0
Zyklus 28	8	8	100,0	2	2	100,0
Zyklus 29	6	6	100,0	2	2	100,0
Zyklus 30	6	6	100,0	2	2	100,0
Zyklus 31	6	6	100,0	1	1	100,0
Zyklus 32	5	5	100,0	1	1	100,0
Zyklus 33	4	4	100,0	1	1	100,0
Zyklus 34	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 35	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 36	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 37	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 38	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 39	3	3	100,0	0	0	NC

POLO-Studie **Mess-instrument** **Zeitpunkt**	**Olaparib (N=92)**			**Placebo (N=62)**		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**	**Erwartete Anzahl Fragebögen**	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**
Zyklus 40	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 41	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 42	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 43	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 44	2	2	100,0	0	0	NC
Zyklus 45	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 46	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 47	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 48	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 49	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 50	1	0	0,0	0	0	NC
Behandlungs-abbruch	55	50	90,9	49	44	89,8
Tag 30 FU	39	26	66,7	38	29	76,3
Gesamt	1.043	987		436	412	
Mindestens ein post-Baseline-Wert	87	86		57	55	
Baseline + ≥1 post-Baseline-Wert	87	86		57	55	
Gesamte Rücklauf-quote[a]			93,5			88,7
EORTC QLQ-PAN26						
Screening	92	88	95,7	62	58	93,5
Baseline	92	88	95,7	62	58	93,5
Zyklus 1 Tag 8	88	82	93,2	57	54	94,7
Zyklus 1 Tag 15	88	84	95,5	56	56	100,0
Zyklus 1 Tag 22	88	83	94,3	56	53	94,6
Zyklus 2	86	85	98,8	54	54	100,0
Zyklus 3	77	74	96,1	40	39	97,5
Zyklus 4	68	65	95,6	37	37	100,0
Zyklus 5	59	55	93,2	26	22	84,6

POLO-Studie Mess-instrument Zeitpunkt	Olaparib (N=92)			Placebo (N=62)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf-quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf-quote (%)
Zyklus 6	51	48	94,1	19	18	94,7
Zyklus 7	45	43	95,6	13	13	100,0
Zyklus 8	40	38	95,0	9	9	100,0
Zyklus 9	37	34	91,9	8	7	87,5
Zyklus 10	34	32	94,1	7	7	100,0
Zyklus 11	31	30	96,8	7	7	100,0
Zyklus 12	28	27	96,4	7	7	100,0
Zyklus 13	25	24	96,0	6	6	100,0
Zyklus 14	22	21	95,5	5	5	100,0
Zyklus 15	21	20	95,2	4	4	100,0
Zyklus 16	19	17	89,5	4	4	100,0
Zyklus 17	17	17	100,0	4	4	100,0
Zyklus 18	15	14	93,3	4	4	100,0
Zyklus 19	16	16	100,0	4	4	100,0
Zyklus 20	16	15	93,8	4	4	100,0
Zyklus 21	13	13	100,0	3	3	100,0
Zyklus 22	12	12	100,0	3	3	100,0
Zyklus 23	11	11	100,0	2	2	100,0
Zyklus 24	10	10	100,0	2	1	50,0
Zyklus 25	10	9	90,0	2	2	100,0
Zyklus 26	10	9	90,0	2	1	50,0
Zyklus 27	8	8	100,0	2	2	100,0
Zyklus 28	8	8	100,0	2	2	100,0
Zyklus 29	6	6	100,0	2	2	100,0
Zyklus 30	6	6	100,0	2	2	100,0
Zyklus 31	6	6	100,0	1	1	100,0
Zyklus 32	5	5	100,0	1	1	100,0
Zyklus 33	4	4	100,0	1	1	100,0
Zyklus 34	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 35	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 36	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 37	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 38	3	3	100,0	0	0	NC

POLO-Studie **Mess-instrument** **Zeitpunkt**	**Olaparib (N=92)**			**Placebo (N=62)**		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**	**Erwartete Anzahl Fragebögen**	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**
Zyklus 39	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 40	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 41	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 42	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 43	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 44	2	2	100,0	0	0	NC
Zyklus 45	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 46	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 47	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 48	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 49	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 50	1	0	0,0	0	0	NC
Behandlungs-abbruch	55	50	90,9	49	44	89,8
Tag 30 FU	39	27	69,2	38	29	76,3
Gesamt	1307	1236		605	572	
Mindestens ein post-Baseline-Wert	88	88		58	57	
Baseline + ≥1 post-Baseline-Wert	88	87		58	57	
Gesamte Rücklaufquote[a]			94,6			91,9
EQ-5D						
Screening	92	86	93,5	62	57	91,9
Zyklus 1 Tag 1	92	79	85,9	62	50	80,6
Baseline	92	89	96,7	62	58	93,5
Zyklus 2	86	83	96,5	54	53	98,1
Zyklus 3	77	73	94,8	40	38	95,0
Zyklus 4	68	67	98,5	37	37	100,0
Zyklus 5	59	55	93,2	26	23	88,5
Zyklus 6	51	49	96,1	19	19	100,0
Zyklus 7	45	43	95,6	13	13	100,0

POLO-Studie **Mess-instrument** **Zeitpunkt**	**Olaparib (N=92)**			**Placebo (N=62)**		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**	**Erwartete Anzahl Fragebögen**	**Erhaltene Anzahl Fragebögen**	**Rücklauf-quote (%)**
Zyklus 8	40	39	97,5	9	9	100,0
Zyklus 9	37	34	91,9	8	8	100,0
Zyklus 10	34	31	91,2	7	7	100,0
Zyklus 11	31	31	100,0	7	7	100,0
Zyklus 12	28	28	100,0	7	7	100,0
Zyklus 13	25	24	96,0	6	6	100,0
Zyklus 14	22	22	100,0	5	5	100,0
Zyklus 15	21	21	100,0	4	4	100,0
Zyklus 16	19	18	94,7	4	4	100,0
Zyklus 17	17	17	100,0	4	4	100,0
Zyklus 18	15	15	100,0	4	4	100,0
Zyklus 19	16	16	100,0	4	4	100,0
Zyklus 20	16	15	93,8	4	4	100,0
Zyklus 21	13	13	100,0	3	3	100,0
Zyklus 22	12	12	100,0	3	3	100,0
Zyklus 23	11	11	100,0	2	2	100,0
Zyklus 24	10	10	100,0	2	2	100,0
Zyklus 25	10	9	90,0	2	1	50,0
Zyklus 26	10	9	90,0	2	2	100,0
Zyklus 27	8	8	100,0	2	2	100,0
Zyklus 28	8	8	100,0	2	2	100,0
Zyklus 29	6	6	100,0	2	2	100,0
Zyklus 30	6	6	100,0	2	2	100,0
Zyklus 31	6	6	100,0	1	1	100,0
Zyklus 32	5	5	100,0	1	1	100,0
Zyklus 33	4	4	100,0	1	1	100,0
Zyklus 34	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 35	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 36	4	4	100,0	0	0	NC
Zyklus 37	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 38	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 39	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 40	3	3	100,0	0	0	NC

POLO-Studie Mess-instrument Zeitpunkt	Olaparib (N=92)			Placebo (N=62)		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf-quote (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene Anzahl Fragebögen	Rücklauf-quote (%)
Zyklus 41	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 42	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 43	3	3	100,0	0	0	NC
Zyklus 44	2	2	100,0	0	0	NC
Zyklus 45	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 46	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 47	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 48	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 49	1	1	100,0	0	0	NC
Zyklus 50	1	0	0,0	0	0	NC
Behandlungs-abbruch	55	50	90,9	49	44	89,8
Tag 30 FU	39	27	69,2	38	29	76,3
Gesamt	1135	1070		498	460	
Mindestens ein post-Baseline-Wert	87	86		57	55	
Baseline + ≥1 post-Baseline-Wert	87	86		57	55	
Gesamte Rücklauf-quote[a]			93,5			88,7

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden fünf Patienten ohne post-Baseline-Wert zu Tag 1 zensiert (Olaparib: zwei Patienten (2,2%), Placebo: drei Patienten (5,2%)), für den EORTC QLQ-PAN26 waren es vier Patienten (Olaparib: ein Patient (1,1%), Placebo: drei Patienten (5,2%)) und für die EQ-5D VAS fünf Patienten (Olaparib: zwei Patienten (2,2%), Placebo: drei Patienten (5,2%)).

a: Gesamte Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl an Patienten mit Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert dividiert durch die Anzahl an zu erwartenden Patienten mit Baseline-Wert.

Quelle: [58].

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, FU: Follow-up, ITT: Intention to Treat, N: Anzahl Patienten in der Analyse, NC: Nicht berechenbar, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 7 bis Abbildung 15 zeigen die Mittelwerte der Symptome des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm. Abbildung 16 bis Abbildung 30 zeigen diese für die Symptome des EORTC QLQ-PAN26 und Abbildung 31 für die EQ-5D VAS.

Abbildung 7: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 8: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 9: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 17: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Verdauungseinschränkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment oancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 18: Mittelwert über die Zeit des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 19: Mittelwert über die Zeit des Symptoms hepatische Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 20: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Körperbild des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 21: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 22: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 23: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58]

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 24: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Gewichtsverlust des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 25: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 26: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 27: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 28: Mittelwert über die Zeit des Symptoms veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 29: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 30: Mittelwert über die Zeit des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 31: Mittelwert über die Zeit des EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
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 xxx 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 bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

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

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N[a]	**n[b] (%)**	**Median[c] (Monate) [95%-KI]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Median[c] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
EORTC QLQ-C30							
Fatigue	89	37 (41,6)	12,0 [4,6; NE]	58	17 (29,3)	NE [NE; NE]	1,36 [0,79; 2,36] 0,2669
Übelkeit und Erbrechen	89	35 (39,3)	NE [NE; NE]	58	8 (13,8)	NE [NE; NE]	**2,60 [1,42; 4,77] 0,0021**
Schmerzen	89	42 (47,2)	7,4 [3,7; 14,1]	58	30 (51,7)	4,6 [2,9; 6,0]	0,69 [0,42; 1,13] 0,1444
Dyspnoe	89	20 (22,5)	NE [NE; NE]	58	7 (12,1)	NE [NE; NE]	1,54 [0,70; 3,39] 0,2838

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Schlaflosigkeit	89	24 (27,0)	NE [NE; NE]	58	16 (27,6)	12,1 [5,7; NE]	0,73 [0,38; 1,42] 0,3512
Appetitverlust	89	28 (31,5)	NE [NE; NE]	58	9 (15,5)	NE [NE; NE]	1,74 [0,89; 3,40] 0,1031
Verstopfung	89	25 (28,1)	NE [NE; NE]	58	8 (13,8)	20,3 [12,5; NE]	1,77 [0,87; 3,59] 0,1124
Diarrhö	89	14 (15,7)	30,4 [30,4; NE]	57	6 (10,5)	NE [NE; NE]	1,10 [0,42; 2,90] 0,8396
Finanzielle Schwierigkeiten	89	12 (13,5)	37,1 [31,3; NE]	58	6 (10,3)	NE [NE; NE]	1,02 [0,37; 2,80] 0,9710
EORTC QLQ-PAN26							
Pankreatische Schmerzen	88	33 (37,5)	13,0 [7,4; NE]	58	23 (39,7)	6,0 [4,6; NE]	0,70 [0,40; 1,23] 0,2142
Verdauungs-einschränkungen	88	27 (30,7)	NE [NE; NE]	58	11 (19,0)	NE [NE; NE]	1,32 [0,68; 2,58] 0,4125
Veränderte Stuhlgewohn-heiten	88	18 (20,5)	NE [NE; NE]	58	7 (12,1)	NE [NE; NE]	1,43 [0,63; 3,26] 0,3912
Hepatische Symptome	88	19 (21,6)	22,1 [16,6; NE]	58	10 (17,2)	NE [NE; NE]	0,82 [0,37; 1,84] 0,6276
Körperbild	88	19 (21,6)	NE [NE; NE]	57	9 (15,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,54; 2,55] 0,6866
Blähgefühl	88	29 (33,0)	15,7 [10,4; NE]	58	18 (31,0)	12,1 [5,6; NE]	0,91 [0,50; 1,66] 0,7603
Verdauungs-störung	88	19 (21,6)	NE [NE; NE]	58	10 (17,2)	NE [NE; NE]	1,03 [0,48; 2,21] 0,9457
Flatulenz	88	22 (25,0)	NE [NE; NE]	58	10 (17,2)	NE [NE; NE]	1,29 [0,63; 2,66] 0,4826
Gewichtsverlust	88	14 (15,9)	NE [NE; NE]	58	3 (5,2)	NE [NE; NE]	2,11 [0,76; 5,85] 0,1525
Muskelschwäche an Armen und Beinen	88	20 (22,7)	NE [NE; NE]	58	7 (12,1)	NE [NE; NE]	1,59 [0,73; 3,50] 0,2452
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	87	20 (23,0)	NE [NE; NE]	57	8 (14,0)	NE [NE; NE]	1,47 [0,68; 3,17] 0,3254
Mundtrockenheit	88	13 (14,8)	NE [NE; NE]	58	12 (20,7)	NE [NE; NE]	0,55 [0,24; 1,25] 0,1541
Veränderter Geschmackssinn	87	8 (9,2)	NE [NE; NE]	58	3 (5,2)	NE [NE; NE]	1,37 [0,39; 4,82] 0,6237

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Zukunftssorgen	87	13 (14,9)	NE [NE; NE]	57	5 (8,8)	NE [NE; NE]	1,42 [0,54; 3,76] 0,4772
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten	88	22 (25,0)	26,9 [21,2; NE]	56	6 (10,7)	NE [NE; NE]	1,78 [0,81; 3,93] 0,1529
EQ-5D							
VAS (MID=10)	89	29 (32,6)	31,3 [12,0; NE]	58	18 (31,0)	12,2 [5,7; NE]	0,92 [0,51; 1,68] 0,7864
VAS (MID=7, Sensitivitäts-analyse)	89	29 (32,6)	31,3 [12,0; NE]	58	19 (32,8)	12,2 [5,4; NE]	0,87 [0,48; 1,57] 0,6393

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Anzahl an Patienten in der Analyse.
b: Anzahl an Patienten mit Ereignis.
c: Kaplan-Meier Methode.
d: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.
Quelle: [58].
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, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Es zeigte sich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Olaparib (HR [95%-KI]: 2,60 [1,42; 4,77]; p=0,0021). Im Olaparib-Arm verschlechterte sich das Symptom Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte bei 39,3% der Patienten, im Placebo-Arm bei 13,8% der Patienten. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für alle anderen Symptome (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Olaparib und Placebo.

In Abbildung 32 bis Abbildung 40 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 41 bis Abbildung 55 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Symptome des EORTC QLQ-PAN26 dargestellt.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigte sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Olaparib und dem Vergleichsarm.

In Abbildung 56 und Abbildung 57 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die EQ-5D VAS dargestellt.

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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 bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungseinschränkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms hepatische Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Körperbild des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Gewichtsverlust des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1.4.2 Verbesserungsrate

Tabelle 4-30: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30							
Fatigue	89	32 (36,0)	58	29 (50,0)	0,56 [0,28; 1,10]; 0,0916	0,72 [0,49; 1,06]; 0,0916	-0,14 [-0,30; 0,02]; 0,0916
Übelkeit und Erbrechen	89	9 (10,1)	58	11 (19,0)	0,48 [0,18; 1,24]; 0,1304	0,53 [0,23; 1,21]; 0,1304	-0,09 [-0,21; 0,03]; 0,1304
Schmerzen	89	19 (21,3)	58	9 (15,5)	1,48 [0,63; 3,68]; 0,3741	1,38 [0,69; 3,00]; 0,3741	0,06 [-0,07; 0,18]; 0,3741
Dyspnoe	89	15 (16,9)	58	6 (10,3)	1,76 [0,67; 5,20]; 0,2618	1,63 [0,71; 4,35]; 0,2618	0,07 [-0,05; 0,17]; 0,2618

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
Schlaflosigkeit	89	31 (34,8)	58	9 (15,5)	**2,91 [1,31; 7,03]; 0,0083**	**2,24 [1,22; 4,69]; 0,0083**	**0,19 [0,05; 0,32]; 0,0083**
Appetitverlust	89	13 (14,6)	58	9 (15,5)	0,93 [0,37; 2,41]; 0,8800	0,94 [0,43; 2,15]; 0,8800	-0,01 [-0,13; 0,11]; 0,8800
Verstopfung	89	21 (23,6)	58	8 (13,8)	1,93 [0,82; 4,96]; 0,1371	1,71 [0,85; 3,87]; 0,1371	0,10 [-0,03; 0,22]; 0,1371
Diarrhö	89	23 (25,8)	57	12 (21,1)	1,31 [0,60; 2,96]; 0,5059	1,23 [0,68; 2,36]; 0,5059	0,05 [-0,10; 0,18]; 0,5059
Finanzielle Schwierigkeiten	89	19 (21,3)	58	12 (20,7)	1,04 [0,47; 2,40]; 0,9237	1,03 [0,55; 2,03]; 0,9237	0,01 [-0,13; 0,14]; 0,9237
EORTC QLQ-PAN26							
Pankreatische Schmerzen	88	9 (10,2)	58	5 (8,6)	1,21 [0,39; 4,11]; 0,7456	1,19 [0,43; 3,70]; 0,7456	0,02 [-0,09; 0,11]; 0,7456
Verdauungseinschränkungen	88	25 (28,4)	58	18 (31,0)	0,88 [0,43; 1,83]; 0,7339	0,92 [0,55; 1,55]; 0,7339	-0,03 [-0,18; 0,12]; 0,7339
Veränderte Stuhlgewohnheiten	88	36 (40,9)	58	21 (36,2)	1,22 [0,62; 2,44]; 0,5681	1,13 [0,75; 1,77]; 0,5681	0,05 [-0,12; 0,20]; 0,5681
Hepatische Symptome	88	13 (14,8)	58	9 (15,5)	0,94 [0,38; 2,44]; 0,9022	0,95 [0,44; 2,17]; 0,9022	-0,01 [-0,13; 0,11]; 0,9022
Körperbild	88	36 (40,9)	57	23 (40,4)	1,02 [0,52; 2,03]; 0,9467	1,01 [0,68; 1,55]; 0,9467	0,01 [-0,16; 0,17]; 0,9467
Blähgefühl	88	12 (13,6)	58	7 (12,1)	1,15 [0,43; 3,27]; 0,7822	1,13 [0,48; 2,88]; 0,7822	0,02 [-0,10; 0,12]; 0,7822
Verdauungsstörung	88	19 (21,6)	58	15 (25,9)	0,79 [0,36; 1,73]; 0,5517	0,83 [0,46; 1,54]; 0,5517	-0,04 [-0,19; 0,10]; 0,5517
Flatulenz	88	30 (34,1)	58	16 (27,6)	1,36 [0,66; 2,85]; 0,4056	1,24 [0,76; 2,12]; 0,4056	0,07 [-0,09; 0,21]; 0,4056
Gewichtsverlust	88	27 (30,7)	58	12 (20,7)	1,70 [0,79; 3,81]; 0,1771	1,48 [0,84; 2,81]; 0,1771	0,10 [-0,05; 0,24]; 0,1771

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
Muskelschwäche an Armen und Beinen	88	28 (31,8)	58	19 (32,8)	0,96 [0,47; 1,96]; 0,9053	0,97 [0,61; 1,60]; 0,9053	-0,01 [-0,17; 0,14]; 0,9053
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	87	29 (33,3)	57	22 (38,6)	0,80 [0,40; 1,60]; 0,5192	0,86 [0,56; 1,36]; 0,5192	-0,05 [-0,21; 0,11]; 0,5192
Mundtrockenheit	88	27 (30,7)	58	12 (20,7)	1,70 [0,79; 3,81]; 0,1771	1,48 [0,84; 2,81]; 0,1771	0,10 [-0,05; 0,24]; 0,1771
Veränderter Geschmackssinn	87	31 (35,6)	58	22 (37,9)	0,91 [0,46; 1,81]; 0,7784	0,94 [0,61; 1,48]; 0,7784	-0,02 [-0,18; 0,13]; 0,7784
Zukunftssorgen	87	34 (39,1)	57	19 (33,3)	1,28 [0,64; 2,61]; 0,4832	1,17 [0,76; 1,89]; 0,4832	0,06 [-0,10; 0,21]; 0,4832
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten	88	28 (31,8)	56	20 (35,7)	0,84 [0,41; 1,71]; 0,6294	0,89 [0,56; 1,45]; 0,6294	-0,04 [-0,20; 0,12]; 0,6294
EQ-5D							
VAS (MID=10)	89	22 (24,7)	58	9 (15,5)	1,79 [0,78; 4,40]; 0,1748	1,59 [0,82; 3,42]; 0,1748	0,09 [-0,04; 0,22]; 0,1748
VAS (MID=7, Sensitivitätsanalyse)	89	24 (27,0)	58	9 (15,5)	2,01 [0,88; 4,92]; 0,0978	1,74 [0,91; 3,71]; 0,0978	0,11 [-0,02; 0,24]; 0,0978

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Auf möglicherweise fehlende Visiten wurde hier im Gegensatz zu den TTE-Analysen keine Rücksicht genommen, wodurch sich die Anzahlen an Patienten mit einer Verbesserung zwischen der Verbesserungsrate und der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung leicht unterscheiden können. Patienten mit einem Baseline-Wert <10 wurden als Non-Responder gewertet.

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 Profile-Likelihood; 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).

Quelle: [58].

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, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TTE: Time-to-Event, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Für das Symptom Schlaflosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verbesserungsrate mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 2,24 [1,22; 4,69]; p=0,0083). Für alle weiteren Symptome des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich für keines der Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Verbesserungsrate mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte.

EQ-5D VAS

Bei der EQ-5D VAS zeigte sich für die Verbesserungsrate mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Sensitivitätsanalyse mit der MID 7 Punkte zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Olaparib und dem Vergleichsarm.

4.3.1.3.1.4.3 Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung

Tabelle 4-31: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
EORTC QLQ-C30							
Fatigue	89	29 (32,6)	NE [NE; NE]	58	23 (39,7)	7,4 [2,1; NE]	0,62 [0,35; 1,11] 0,1101
Übelkeit und Erbrechen	89	9 (10,1)	NE [NE; NE]	58	9 (15,5)	NE [NE; NE]	0,59 [0,23; 1,53] 0,2789
Schmerzen	89	16 (18,0)	NE [NE; NE]	58	8 (13,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,51; 2,69] 0,7061
Dyspnoe	89	11 (12,4)	NE [NE; NE]	58	5 (8,6)	NE [NE; NE]	1,22 [0,44; 3,42] 0,7010
Schlaflosigkeit	89	29 (32,6)	15,8 [10,4; NE]	58	9 (15,5)	NE [NE; NE]	1,77 [0,91; 3,45] 0,0919
Appetitverlust	89	12 (13,5)	NE [NE; NE]	58	8 (13,8)	NE [NE; NE]	0,89 [0,36; 2,20] 0,7976
Verstopfung	89	18 (20,2)	NE [NE; NE]	58	6 (10,3)	NE [NE; NE]	1,59 [0,68; 3,68] 0,2825
Diarrhö	89	22 (24,7)	NE [NE; NE]	57	12 (21,1)	NE [NE; NE]	1,03 [0,51; 2,08] 0,9353
Finanzielle Schwierigkeiten	89	16 (18,0)	NE [NE; NE]	58	10 (17,2)	NE [NE; NE]	0,85 [0,38; 1,92] 0,6991
EORTC QLQ-PAN26							
Pankreatische Schmerzen	88	9 (10,2)	NE [NE; NE]	58	4 (6,9)	NE [NE; NE]	1,28 [0,41; 3,98] 0,6688
Verdauungs-einschränkungen	88	22 (25,0)	NE [NE; NE]	58	15 (25,9)	NE [NE; NE]	0,87 [0,45; 1,70] 0,6868
Veränderte Stuhlgewohn-heiten	88	29 (33,0)	NE [NE; NE]	58	19 (32,8)	NE [NE; NE]	0,85 [0,47; 1,53] 0,5847
Hepatische Symptome	88	13 (14,8)	NE [NE; NE]	58	7 (12,1)	NE [NE; NE]	1,11 [0,45; 2,75] 0,8207
Körperbild	88	29 (33,0)	NE [NE; NE]	57	18 (31,6)	NE [NE; NE]	0,89 [0,49; 1,63] 0,7122
Blähgefühl	88	11 (12,5)	NE [NE; NE]	58	5 (8,6)	NE [NE; NE]	1,35 [0,49; 3,69] 0,5646
Verdauungs-störung	88	19 (21,6)	NE [NE; NE]	58	13 (22,4)	NE [NE; NE]	0,84 [0,41; 1,72] 0,6315

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N[a]	**n[b] (%)**	**Median[c] (Monate) [95%-KI]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Median[c] (Monate) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
Flatulenz	88	27 (30,7)	NE [NE; NE]	58	13 (22,4)	NE [NE; NE]	1,17 [0,61; 2,24] 0,6341
Gewichtsverlust	88	24 (27,3)	NE [NE; NE]	58	11 (19,0)	NE [NE; NE]	1,29 [0,65; 2,58] 0,4633
Muskelschwäche an Armen und Beinen	88	26 (29,5)	NE [NE; NE]	58	14 (24,1)	NE [NE; NE]	0,97 [0,50; 1,88] 0,9351
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	87	28 (32,2)	NE [NE; NE]	57	18 (31,6)	NE [NE; NE]	0,84 [0,46; 1,54] 0,5714
Mundtrockenheit	88	24 (27,3)	NE [NE; NE]	58	10 (17,2)	NE [NE; NE]	1,47 [0,73; 2,94] 0,2767
Veränderter Geschmackssinn	87	29 (33,3)	NE [NE; NE]	58	21 (36,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,45; 1,41] 0,4271
Zukunftssorgen	87	33 (37,9)	12,8 [8,3; NE]	57	15 (26,3)	16,5 [16,5; NE]	1,18 [0,65; 2,16] 0,5831
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten	88	25 (28,4)	NE [NE; NE]	56	16 (28,6)	NE [NE; NE]	0,88 [0,46; 1,66] 0,6904
EQ-5D							
VAS (MID=10)	89	20 (22,5)	NE [NE; NE]	58	8 (13,8)	NE [NE; NE]	1,36 [0,62; 2,97] 0,4418
VAS (MID=7, Sensitivitäts-analyse)	89	22 (24,7)	NE [NE; NE]	58	8 (13,8)	NE [NE; NE]	1,44 [0,67; 3,07] 0,3501

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Patienten, die vor einer klinisch relevanten Verbesserung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen, sowie Patienten mit einem Baseline-Wert <10 wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der Messung zensiert. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine bestätigte klinisch relevante Verbesserung hatte, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Messung vor den fehlenden Visiten zensiert. Lagen zwischen zwei Visiten ohne Verbesserung zwei fehlende Visiten und anschließend wurde eine bestätigte klinisch relevante Verbesserung festgestellt, wurde der Patient nicht zensiert, sondern ging als Patient mit Ereignis in die Analyse ein. Patienten, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert.

c: Kaplan-Meier Methode.

d: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

Quelle: [58].

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, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Es zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 58 bis Abbildung 66 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 67 bis Abbildung 81 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung für die Symptome des EORTC QLQ-PAN26 dargestellt.

EQ-5D VAS

Für EQ-5D VAS zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Behandlungsarmen. Die Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 7 Punkte zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Olaparib und dem Vergleichsarm.

In Abbildung 82 und Abbildung 83 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung für die EQ-5D VAS dargestellt.

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte für Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungseinschränkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms hepatische Symptome des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Körperbild des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Gewichtsverlust des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, VAS: Visuelle Analogskala

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FAS: Full-Analysis-Set, VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1.4.4 Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM

Tabelle 4-32: Ergebnisse für patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30							
Fatigue	84	30,80 (22,58)	3,53 (1,75)	54	28,20 (21,77)	-6,30 (2,39)	**9,84 [3,97; 15,70] 0,0012** **0,59 [0,24; 0,94] 0,0010**
Übelkeit und Erbrechen	84	6,20 (16,11)	3,89 (1,39)	54	9,00 (19,62)	-1,90 (1,86)	**5,79 [1,19; 10,38] 0,0139** 0,44 [0,09; 0,79] 0,0128
Schmerzen	84	16,10 (18,91)	6,25 (2,06)	54	14,50 (19,97)	7,98 (2,76)	-1,73 [-8,55; 5,10] 0,6173
Dyspnoe	84	9,90 (21,20)	1,76 (1,37)	54	9,90 (19,02)	-0,42 (1,85)	2,18 [-2,38; 6,73] 0,3456

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
Schlaflosigkeit	84	26,20 (30,20)	-2,33 (2,24)	54	17,30 (24,00)	-4,53 (3,02)	2,20 [-5,29; 9,69] 0,5621
Appetitverlust	84	14,70 (28,03)	4,69 (1,93)	54	11,70 (21,63)	-5,42 (2,65)	**10,11 [3,60; 16,62] 0,0027** 0,55 [0,199; 0,90] 0,0021
Verstopfung	84	14,30 (23,31)	2,23 (1,80)	54	11,10 (21,48)	-0,55 (2,48)	2,78 [-3,30; 8,86] 0,3668
Diarrhö	84	17,50 (25,60)	-3,57 (1,72)	53	11,90 (20,77)	-6,08 (2,32)	2,50 [-3,25; 8,26] 0,3906
Finanzielle Schwierigkeiten	84	20,20 (30,18)	0,41 (1,93)	54	17,30 (26,49)	-3,59 (2,50)	4,00 [-2,26; 10,26] 0,2080
EORTC QLQ-PAN26							
Pankreatische Schmerzen	87	15,10 (15,59)	3,97 (1,55)	57	12,70 (13,00)	6,37 (1,99)	-2,40 [-7,39; 2,59] 0,3429
Verdauungseinschränkungen	87	23,20 (31,17)	-1,89 (1,60)	57	14,90 (22,86)	-7,28 (2,06)	**5,39 [0,20; 10,58] 0,0418** 0,35 [0,02; 0,69] 0,0392
Veränderte Stuhlgewohnheiten	87	22,40 (26,27)	-2,11 (1,62)	57	21,10 (26,26)	-8,28 (2,10)	**6,17 [0,92; 11,41] 0,0215** 0,40 [0,06; 0,74] 0,0208
Hepatische Symptome	87	6,70 (13,32)	0,68 (0,89)	57	5,30 (12,26)	0,49 (1,14)	0,19 [-2,67; 3,06] 0,8945
Körperbild	87	28,20 (28,68)	-2,37 (1,53)	56	21,10 (21,90)	-7,60 (1,98)	**5,23 [0,26; 10,20] 0,0392** 0,36 [0,02; 0,70] 0,0372
Blähgefühl	87	19,50 (26,19)	3,50 (1,82)	57	14,00 (24,35)	2,03 (2,34)	1,47 [-4,41; 7,35] 0,6216
Verdauungsstörung	87	20,30 (28,01)	-2,93 (1,47)	57	16,40 (22,82)	-7,70 (1,89)	**4,77 [0,04; 9,51] 0,0484** 0,34 [0,01; 0,68] 0,0465
Flatulenz	87	28,00 (29,59)	-0,18 (1,92)	57	29,20 (31,54)	-2,45 (2,47)	2,27 [-3,91; 8,45] 0,4690
Gewichtsverlust	86	20,20 (30,80)	-5,49 (1,62)	57	15,20 (28,92)	-8,65 (2,05)	3,16 [-2,03; 8,35] 0,2300

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
Muskelschwäche an Armen und Beinen	87	27,20 (28,54)	-0,21 (1,83)	57	26,30 (27,27)	-6,45 (2,36)	**6,24 [0,33; 12,16] 0,0386** 0,36 [0,02; 0,69] 0,0375
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen	86	34,10 (29,80)	-2,26 (2,11)	56	31,00 (26,10)	-14,91 (2,71)	**12,65 [5,85; 19,45] 0,0003** **0,63 [0,29; 0,98] 0,0003**
Mundtrockenheit	87	26,80 (30,85)	-2,08 (1,85)	57	15,80 (26,80)	-5,46 (2,35)	3,38 [-2,58; 9,34] 0,2641
Veränderter Geschmackssinn	86	31,00 (35,72)	-6,38 (1,76)	57	24,00 (30,70)	-17,11 (2,24)	**10,72 [5,07; 16,37] 0,0003** **0,64 [0,30; 0,99] 0,0002**
Zukunftssorgen	86	55,00 (36,43)	-7,21 (2,09)	56	50,60 (32,41)	-13,01 (2,74)	5,80 [-1,03; 12,63] 0,0956
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten	87	33,00 (34,66)	-4,18 (2,22)	55	27,30 (28,75)	-12,45 (2,89)	**8,27 [1,05; 15,48] 0,0251** 0,39 [0,05; 0,73] 0,0241
EQ-5D							
VAS	84	75,90 (15,89)	-0,65 (1,07)	53	77,50 (18,16)	-1,01 (1,47)	0,37 [-3,23; 3,96] 0,8398

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung.
b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch eine MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix.
c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben.

Quelle: [58].

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, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Für sechs der neun Symptome zeigte sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Unter den restlichen Symptomen zeigte sich lediglich für die Fatigue ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied

zuungunsten von Olaparib (MWD [95%-KI: 9,84 [3,97; 15,70]; p=0,0012; SMD [95%-KI]: 0,59 [0,24; 0,94]; p=0,0010). Weitere Symptome zeigten zwar einen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch über- bzw. unterschritten die Werte der SMD die Irrelevanzschwelle von ±0,2 nicht, womit gemäß dem Methodenpapier des IQWiG keine klinische Relevanz vorlag [5].

EORTC QLQ-PAN26

Für zehn der 15 Symptome zeigte sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Unter den restlichen Symptomen zeigte sich lediglich für die Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen und den veränderten Geschmackssinn ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Olaparib (Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen: MWD [95%-KI]: 12,65 [5,85; 19,45]; p=0,0003; SMD [95%-KI]: 0,63 [0,29; 0,98]; p=0,0003; veränderter Geschmackssinn: MWD [95%-KI]: 10,72 [5,07; 16,37]; p=0,0003; SMD [95%-KI]: 0,64 [0,30; 0,99]; p=0,0002). Weitere Symptome zeigten zwar einen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch über- bzw. unterschritten die Werte der SMD die Irrelevanzschwelle von ±0,2 nicht, womit gemäß dem Methodenpapier des IQWiG keine klinische Relevanz vorlag [5].

EQ-5D VAS

Für den Gesundheitsstatus des 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: EORTC QLQ-C30, -PAN26

Tabelle 4-33: Operationalisierung von patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
POLO	**EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen** Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zu Baseline und während der Behandlung alle 28 Tage sowie, zum Behandlungsende und 30 Tage danach ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung des Studienpersonals, jeweils zu Beginn

Studie	Operationalisierung
	der Studienvisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS, jedoch gingen nur Patienten mit einem Baseline-Wert in die Analyse ein. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die folgenden Funktionsskalen betrachtet: • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion 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). **EORTC QLQ-PAN26 – Funktionsskalen** Der EORTC QLQ-PAN26-Fragebogen wurde zu Baseline, zu Tag 8, 15, 22 und ab Zyklus 2 Tag 1 alle 28 Tage sowie zum Behandlungsende und 30 Tage danach ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung des Studienpersonals, jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem FAS, jedoch gingen nur Patienten mit einem Baseline-Wert in die Analyse ein. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen betrachtet: • Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung • Sexualität Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-PAN26 wurden die gleichen Analysemethoden wie für die Auswertung der patientenberichteten Morbidität (Symptomatik) vorgenommen (siehe Tabelle 4-26).
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
EORTC QLQ-C30	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EORTC QLQ-PAN26	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ITT: Intention to treat, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module,
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-PAN26 (Funktionsskalen) operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit diese in der persönlichen Einschätzung ihrer Lebensqualität nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnten. Durch das doppelblinde Studiendesign der POLO-Studie war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Eine Kenntnis der eingenommenen Therapie kann sich insbesondere bei einer subjektiven Bewertung wie der Einschätzung des Gesundheitsstatus durch den Patienten auf das Resultat auswirken. Eine Entblindung war nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Das Studiendesign hat somit nur einen niedrigen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung sowie für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung wurden Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten durchgeführt. Diese Analysen wurden auf einer Teilpopulation des FAS durchgeführt, die alle Patienten der FAS mit einem Baseline-Wert enthielt. Für die Berechnung der Verbesserungsrate wurde ebenfalls eine MID von 10 Punkten und die Teilpopulation aller Patienten aus dem FAS mit einem Baseline-Wert verwendet. Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden fünf Patienten ohne post-Baseline-Wert zu Tag 1 zensiert (Olaparib: zwei Patienten (2,2%), Placebo: drei Patienten (5,2%)) und für den EORTC QLQ-PAN26 waren es vier Patienten (Olaparib: ein Patient (1,1%), Placebo: drei Patienten (5,2%)). Die mittlere Veränderung zu Baseline wurde mittels einer MMRM-Analyse berechnet. Diese Analyse basierte auf allen Patienten des FAS, für die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Messung vorlag. Die unterschiedlich langen

Beobachtungsdauern (ca. 6 Monate vs. ca. 4 Monate im Olaparib- bzw. Placebo-Arm) wurden somit anhand von Ereigniszeitanalysen berücksichtigt.

Insgesamt war die Rücklaufquote für beide Fragebögen in beiden Behandlungsarmen hoch und lag nur zu Zyklus 25 unter 80% (Tabelle 4-28). Ein Fragebogen galt auch als ausgefüllt, wenn für einen Patienten angekreuzt wurde, dass dieser aufgrund einer zu hohen Symptomlast nicht in der Lage war, den Fragebogen auszufüllen. Jedoch wurde dies nur bei einem Patienten zu einer Visite umgesetzt, sodass die Daten dennoch als aussagekräftig und bewertungsrelevant anzusehen sind.

Für den Endpunkt patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität 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.

Abbildung 84 bis Abbildung 89 zeigen die Mittelwerte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit getrennt nach Studienarm. Abbildung 90 und Abbildung 91 zeigen diese für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-PAN26.

Abbildung 84: Mittelwert über die Zeit des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire

Abbildung 85: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 86: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 87: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 88: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 89: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 90: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 91: Mittelwert über die Zeit der Funktionsskala Sexualität des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

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.

4.3.1.3.1.5.1 Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-35: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N[a]	**n[b] (%)**	**Median[c] (Wochen) [95%-KI]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Median[c] (Wochen) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
EORTC QLQ-C30							
Globaler Gesundheitsstatus	89	25 (28,1)	34,3 [21,2; NE]	58	19 (32,8)	NE [NE; NE]	0,66 [0,35; 1,24] 0,1985
Physische Funktion	89	22 (24,7)	NE [NE; NE]	58	10 (17,2)	NE [NE; NE]	1,36 [0,66; 2,77] 0,4028
Rollenfunktion	89	32 (36,0)	19,4 [13,8; NE]	58	16 (27,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,64; 2,09] 0,6314
Kognitive Funktion	89	23 (25,8)	NE [NE; NE]	58	14 (24,1)	NE [NE; NE]	0,97 [0,49; 1,89] 0,9209

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Wochen) [95%-KI]	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[d]
Emotionale Funktion	89	24 (27,0)	16,6 [12,2; NE]	58	18 (31,0)	8,3 [5,7; NE]	0,66 [0,35; 1,26] 0,2044
Soziale Funktion	89	26 (29,2)	26,9 [11,9; NE]	58	9 (15,5)	NE [NE; NE]	1,52 [0,75; 3,06] 0,2408
EORTC QLQ-PAN26							
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	88	26 (29,5)	NE [NE; NE]	57	10 (17,5)	NE [NE; NE]	1,43 [0,72; 2,84] 0,3034
Sexualität	84	17 (20,2)	NE [NE; NE]	56	8 (14,3)	NE [NE; NE]	1,21 [0,53; 2,73] 0,6536

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Patienten, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus aufwiesen und nicht gestorben sind, sowie Patienten mit einem Baseline-Wert <10 wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der Messung zensiert. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatte, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Messung vor den fehlenden Visiten zensiert. Lagen zwischen zwei Visiten ohne Verschlechterung zwei fehlende Visiten und anschließend wurde eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung festgestellt, wurde der Patient nicht zensiert, sondern ging als Patient mit Ereignis in die Analyse ein. Patienten, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert.

c: Kaplan-Meier Methode.

d: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

Quelle: [58].

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Es zeigte sich für keine Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 92 bis Abbildung 97 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich für keine Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 98 und Abbildung 99 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-PAN26 dargestellt.

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Sexualität des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

4.3.1.3.1.5.2 Verbesserungsrate

Tabelle 4-36: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30							
Globaler Gesund-heitsstatus	89	26 (29,2)	58	13 (22,4)	1,43 [0,67; 3,15]; 0,3581	1,30 [0,75; 2,42]; 0,3581	0,07 [-0,08; 0,21]; 0,3581
Physische Funktion	89	20 (22,5)	58	12 (20,7)	1,11 [0,50; 2,55]; 0,7976	1,09 [0,58; 2,13]; 0,7976	0,02 [-0,12; 0,15]; 0,7976
Rollen-funktion	89	26 (29,2)	58	17 (29,3)	1,00 [0,48; 2,08]; 0,9899	1,00 [0,60; 1,71]; 0,9899	0,00 [-0,15; 0,15]; 0,9899
Kognitive Funktion	89	23 (25,8)	58	10 (17,2)	1,67 [0,75; 3,98]; 0,2161	1,50 [0,80; 3,08]; 0,2161	0,09 [-0,05; 0,22]; 0,2161

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
Emotionale Funktion	89	22 (24,7)	58	7 (12,1)	2,39 [0,99; 6,45]; 0,0532	2,05 [0,99; 4,90]; 0,0532	0,13 [0,00; 0,25]; 0,0532
Soziale Funktion	89	30 (33,7)	58	24 (41,4)	0,72 [0,36; 1,43]; 0,3468	0,81 [0,53; 1,26]; 0,3468	-0,08 [-0,24; 0,08]; 0,3468
EORTC QLQ-PAN26							
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	88	21 (23,9)	57	14 (24,6)	0,96 [0,45; 2,13]; 0,9236	0,97 [0,54; 1,80]; 0,9236	-0,01 [-0,15; 0,13]; 0,9236
Sexualität	84	19 (22,6)	56	25 (44,6)	**0,36 [0,17; 0,75]; 0,0062**	**0,51 [0,30; 0,82]; 0,0062**	**-0,22 [-0,38; -0,06]; 0,0062**

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Auf möglicherweise fehlende Visiten wurde hier im Gegensatz zu den TTE-Analysen keine Rücksicht genommen, wodurch sich die Anzahlen an Patienten mit einer Verbesserung zwischen der Verbesserungsrate und der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung leicht unterscheiden können. Patienten mit einem Baseline-Wert >90 wurden als Non-Responder gewertet.

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 Profile-Likelihood; 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).

Quelle: [58].

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TTE: Time-to-Event, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Es zeigte sich für keine Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Verbesserungsrate mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte.

EORTC QLQ-PAN26

Für die Funktionsskala Sexualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verbesserungsrate mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte zuungunsten von Olaparib (RR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,82]; p=0,0062). Für die Funktionsskala

Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.5.3 Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung

Tabelle 4-37: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**
	N[a]	**n[b] (%)**	**Median[c] (Wochen) [95%-KI]**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Median[c] (Wochen) [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[d]**
EORTC QLQ-C30							
Globaler Gesundheitsstatus	89	24 (27,0)	NE [NE; NE]	58	11 (19,0)	NE [NE; NE]	1,13 [0,56; 2,30] 0,7350
Physische Funktion	89	17 (19,1)	NE [NE; NE]	58	11 (19,0)	NE [NE; NE]	0,82 [0,37; 1,79] 0,6115
Rollenfunktion	89	23 (25,8)	NE [NE; NE]	58	15 (25,9)	NE [NE; NE]	0,90 [0,46; 1,73] 0,7445
Kognitive Funktion	89	20 (22,5)	NE [NE; NE]	58	7 (12,1)	NE [NE; NE]	1,69 [0,77; 3,67] 0,1880
Emotionale Funktion	89	21 (23,6)	NE [NE; NE]	58	2 (3,4)	NE [NE; NE]	**3,50 [1,50; 8,17] 0,0037**
Soziale Funktion	89	25 (28,1)	NE [NE; NE]	58	20 (34,5)	NE [NE; NE]	0,67 [0,36; 1,24] 0,1988
EORTC QLQ-PAN26							
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	88	20 (22,7)	NE [NE; NE]	57	12 (21,1)	NE [NE; NE]	0,92 [0,45; 1,90] 0,8233
Sexualität	84	14 (16,7)	NE [NE; NE]	56	20 (35,7)	NE [NE; NE]	**0,31 [0,15; 0,64] 0,0015**

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Wochen) [95%-KI]	N[a]	n[b] (%)	Median[c] (Wochen) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[d]

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Patienten, die vor einer klinisch relevanten Verbesserung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus aufwiesen, sowie Patienten mit einem Baseline-Wert >90 wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der Messung zensiert. Wenn ein Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine bestätigte klinisch relevante Verbesserung hatte, wurde dieser Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Messung vor den fehlenden Visiten zensiert. Lagen zwischen zwei Visiten ohne Verbesserung zwei fehlende Visiten und anschließend wurde eine bestätigte klinisch relevante Verbesserung festgestellt, wurde der Patient nicht zensiert, sondern ging als Patient mit Ereignis in die Analyse ein. Patienten, die keine auswertbare post-Baseline-Messung hatten, wurden zu Tag 1 (Randomisierung) zensiert.

c: Kaplan-Meier Methode.

d: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

Quelle: [58].

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Es zeigte sich in der Skala emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte (HR [95%-KI]: 3,50 [1,50; 8,17]; p=0,0037). Im Olaparib-Arm verbesserte sich die Skala emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte bei 23,6% der Patienten im Gegensatz zu 3,4% im Placebo-Arm. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für die anderen Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In Abbildung 100 bis Abbildung 105 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-PAN26

Es zeigte sich in der Skala Sexualität ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte (HR [95%-KI]: 0,31 [0,15; 0,64]; p=0,0015). Im Olaparib-Arm verbesserte sich die Skala Sexualität um mindestens 10 Punkte bei 16,7% im Gegensatz zu 35,7% im Placebo-Arm. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für die Skala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte.

In Abbildung 106 und Abbildung 107 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-PAN26 dargestellt.

Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

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

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Sexualität des EORTC QLQ-PAN26 (FAS, Datenschnitt: 15.01.2019)

Quelle: [58].

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module

4.3.1.3.1.5.4 Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM

Tabelle 4-38: Ergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30							
Globaler Gesundheitsstatus	84	70,70 (17,52)	-1,20 (1,42)	54	73,80 (20,05)	1,27 (1,95)	-2,47 [-7,27; 2,33] 0,3102
Physische Funktion	84	83,80 (14,89)	-2,07 (1,30)	54	84,10 (15,44)	2,38 (1,74)	**-4,45 [-8,75; -0,16] 0,0423** -0,36 [-0,71; -0,02] 0,0397
Rollenfunktion	84	77,80 (25,79)	-2,22 (1,93)	54	79,30 (23,11)	4,51 (2,62)	**-6,73 [-13,18; -0,28] 0,0411** -0,37 [-0,71; -0,02] 0,0378
Kognitive Funktion	84	83,10 (19,96)	-0,68 (1,60)	54	88,00 (18,99)	0,27 (2,15)	-0,95 [-6,27; 4,36] 0,7233

POLO-Studie	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	N[a]	Ausgangswert MW (STD)	Adj. Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
Emotionale Funktion	84	79,20 (20,02)	-1,18 (1,56)	54	84,70 (16,25)	-2,55 (2,10)	1,37 [-3,86; 6,60] 0,6043
Soziale Funktion	84	76,00 (24,59)	-0,07 (1,80)	54	75,90 (23,50)	8,48 (2,36)	**-8,55 [-14,42; -2,68] 0,0047** -0,51 [-0,85; -0,16] 0,0043
EORTC QLQ-PAN26							
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	87	76,40 (30,35)	-0,25 (2,24)	56	80,40 (26,23)	2,51 (2,95)	-2,77 [-10,11; 4,57] 0,4570
Sexualität	80	65,60 (34,51)	-0,58 (2,05)	53	63,50 (31,87)	8,88 (2,61)	**-9,46 [-16,03; -2,89] 0,0051** -0,51 [-0,86; -0,15] 0,0050

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung.
b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch eine MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix.
c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben.

Quelle: [58].

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, vs.: Versus

EORTC QLQ-C30

Für drei der sechs Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für die restlichen Skalen zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch über- bzw. unterschritten die Konfidenzintervallgrenzen der SMD die Irrelevanzschwelle von ±0,2 nicht, womit gemäß dem Methodenpapier des IQWiG keine klinische Relevanz vorlag [5].

EORTC QLQ-PAN26

Für die Skala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung zeigte sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für die Funktionsskala Sexualität zeigte sich in der MMRM-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch unterschritt die obere Grenze des Konfidenzintervalls der SMD die Irrelevanzschwelle von -0,2 nicht, womit gemäß dem Methodenpapier des IQWiG keine klinische Relevanz vorlag [5].

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 4-39: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
POLO	**UE:** Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE. **Nicht-schwere bzw. schwere UE:** Anzahl an Patienten mit mindestens einem UE vom maximalen CTCAE-Grad 1 oder 2 (nicht-schwer) bzw. vom maximalen CTCAE-Grad ≥3 (schwer). **SUE:** Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE. **UE, die zum Therapieabbruch führten:** Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE. **UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme[a]:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT: Anzahl der Patienten mit mindestens einem der jeweils betrachteten UE. **Nicht-schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme[a]:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT: Anzahl der Patienten mit mindestens einem der jeweils betrachteten UE. **Schwere UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme[a]:** Für jedes der häufig auftretenden UE nach SOC und PT: Anzahl der Patienten mit mindestens einem der jeweils betrachteten UE. **SUE nach SOC und PT und einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme[a]:** Für jedes der häufig auftretenden SUE nach SOC und PT: Anzahl der Patienten mit mindestens einem der jeweils betrachteten SUE. **UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT[a]:** Für jedes auftretende UE nach SOC und PT: Anzahl der Patienten mit mindestens einem der jeweils betrachteten UE (rein deskriptiv ohne Angaben von Effektschätzern). **UESI[b]:** Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie, neue primäre Malignität, Pneumonitis Alle UE ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurden ausgewertet. Progressbedingte UE werden gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 21.1) und CTCAE-Grad (Version 4.03). Aufgrund stark unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-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 unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem Safety-Analysis-Set. Gemäß Dossiervorlage werden auch die naiven Raten (OR, RR und RD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-Binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells) für die Gesamtpopulation, jedoch nicht für die Subgruppen dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

a: Das zusätzliche Kriterium: alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad der Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, ist dadurch umgesetzt.

b: Werden aufgrund geringer Anzahlen lediglich deskriptiv im Text beschrieben.

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, OR: Odds Ratio, PT: Bevorzugter Begriff, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie 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 Safety-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dabei wurden die Patienten nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studientherapie, sondern entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studientherapie den Behandlungsgruppen zugeordnet, wobei jeder Patient, der mindestens eine Dosis Olaparib erhalten hatte, dem Olaparib-Arm zugeordnet wurde. 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. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Eine Entblindung war per Protokoll nur in medizinischen Notfällen, die die Kenntnis der Behandlung des Patienten erforderten, erlaubt. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der UE lag für diesen Aspekt somit nicht vor.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 6,51 Monaten im Olaparib-Arm gegenüber 4,70 Monaten im Placebo-Arm in der POLO-Studie deutlich länger. Um die stark unterschiedliche 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c] RR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
UE	91	87 (95,6)	0,2 [0,1; 0,3]	60	56 (93,3)	0,3 [0,1; 0,3]	1,04 [0,75; 1,46] 0,7996	1,55 [0,35; 6,81]; 0,5462 1,02 [0,95; 1,13]; 0,5462 0,02 [-0,05; 0,11]; 0,5462
Nicht-schwere UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2)	91	51 (56,0)	1,0 [0,5; NE]	60	42 (70,0)	0,3 [0,2; 1,0]	**0,65 [0,42; 0,99] 0,0466**	0,55 [0,27; 1,08]; 0,0822 0,80 [0,62; 1,03]; 0,0822 -0,14 [-0,29; 0,02]; 0,0822
Schwere UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3)	91	36 (39,6)	11,9 [7,2; NE]	60	14 (23,3)	19,4 [12,9; NE]	1,38 [0,77; 2,48] 0,2803	2,15 [1,05; 4,57]; 0,0357 1,70 [1,03; 2,99]; 0,0357 0,16 [0,01; 0,30]; 0,0357
SUE	91	22 (24,2)	38,7 [15,6; NE]	60	9 (15,0)	NE [NE; NE]	1,24 [0,58; 2,65] 0,5815	1,81 [0,79; 4,44]; 0,1654 1,61 [0,83; 3,47]; 0,1654 0,09 [-0,04; 0,22]; 0,1654
UE, die zum Therapieabbruch führten	91	5 (5,5)	NE [NE; NE]	60	1 (1,7)	NE [NE; NE]	2,29 [0,41; 12,64] 0,3418	3,43 [0,54; 66,57]; 0,2119 3,30 [0,55; 62,32]; 0,2119 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2119

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.

a: Kaplan-Meier Methode.

b: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

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 Profile-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: [58].

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus

Hinsichtlich der Gesamtraten der UE allgemein, der schweren UE, der SUE sowie der UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden für die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm beobachtet.

Für die Gesamtrate der nicht-schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI: 0,65 [0,42; 0,99]; p=0,0466]). Im Olaparib-Arm wurden bei 56% der Patienten maximal nicht-schwere UE beobachtet, im Placebo-Arm waren es dagegen 70%.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Gesamtraten werden in den jeweiligen Unterabschnitten dargestellt.

4.3.1.3.1.6.2 Unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades

Tabelle 4-42 liefert einen Überblick zu UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme. Der Übersicht halber werden Ergebnisse zur Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades erneut dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Gesamtrate UE	91	87 (95,6)	0,2 [0,1; 0,3]	60	56 (93,3)	0,3 [0,1; 0,3]	1,04 [0,75; 1,46] 0,7996	1,55 [0,35; 6,81]; 0,5462 1,02 [0,95; 1,13]; 0,5462 0,02 [-0,05; 0,11]; 0,5462
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	91	69 (75,8)	0,8 [0,3; 1,9]	60	38 (63,3)	1,7 [0,7; 4,7]	1,29 [0,87; 1,89] 0,2003	1,82 [0,89; 3,72]; 0,1002 1,20 [0,97; 1,53]; 0,1002 0,12 [-0,02; 0,28]; 0,1002
Übelkeit	91	41 (45,1)	10,8 [2,8; NE]	60	14 (23,3)	NE [NE; NE]	**1,99** **[1,16; 3,41]** **0,0123**	2,69 [1,32; 5,71]; 0,0058 1,93 [1,20; 3,38]; 0,0058 0,22 [0,06; 0,36]; 0,0058
Abdominalschmerz	91	26 (28,6)	23,0 [10,1; NE]	60	15 (25,0)	NE [NE; NE]	0,93 [0,49; 1,79] 0,8330	1,20 [0,58; 2,56]; 0,6281 1,14 [0,67; 2,03]; 0,6281 0,04 [-0,11; 0,18]; 0,6281
Diarrhö	91	26 (28,6)	NE [NE; NE]	60	9 (15,0)	NE [NE; NE]	1,70 [0,86; 3,39] 0,1295	2,27 [1,01; 5,51]; 0,0483 1,90 [1,00; 4,04]; 0,0483 0,14 [0,00; 0,26]; 0,0483
Erbrechen	91	18 (19,8)	NE [NE; NE]	60	9 (15,0)	22,2 [20,2; NE]	1,00 [0,44; 2,27] 0,9939	1,40 [0,59; 3,49]; 0,4493 1,32 [0,65; 2,90]; 0,4493 0,05 [-0,08; 0,17]; 0,4493
Obstipation	91	21 (23,1)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,84 [0,83; 4,08] 0,1305	2,70 [1,07; 7,77]; 0,0342 2,31 [1,06; 5,99]; 0,0342 0,13 [0,01; 0,24]; 0,0342
Schmerzen Oberbauch	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	8 (13,3)	NE [NE; NE]	0,36 [0,12; 1,10] 0,0726	0,46 [0,14; 1,39]; 0,1676 0,49 [0,17; 1,35]; 0,1676 -0,07 [-0,18; 0,03]; 0,1676

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Bauch aufgetrieben	91	4 (4,4)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	0,37 [0,10; 1,34] 0,1295	0,41 [0,10; 1,51]; 0,1811 0,44 [0,12; 1,47]; 0,1811 -0,06 [-0,15; 0,03]; 0,1811
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91	59 (64,8)	1,4 [0,7; 4,4]	60	28 (46,7)	11,7 [2,0; NE]	**1,55** **[1,01; 2,37]** **0,0435**	2,11 [1,09; 4,13]; 0,0271 1,39 [1,04; 1,94]; 0,0271 0,18 [0,02; 0,34]; 0,0271
Ermüdung	91	41 (45,1)	NE [NE; NE]	60	16 (26,7)	NE [NE; NE]	1,67 [0,98; 2,83] 0,0585	2,25 [1,13; 4,65]; 0,0211 1,69 [1,08; 2,83]; 0,0211 0,18 [0,03; 0,33]; 0,0211
Asthenie	91	15 (16,5)	NE [NE; NE]	60	5 (8,3)	NE [NE; NE]	1,85 [0,75; 4,53] 0,1806	2,17 [0,79; 6,99]; 0,1377 1,98 [0,81; 5,83]; 0,1377 0,08 [-0,03; 0,18]; 0,1377
Fieber	91	12 (13,2)	NE [NE; NE]	60	5 (8,3)	NE [NE; NE]	1,18 [0,42; 3,30] 0,7536	1,67 [0,58; 5,50]; 0,3477 1,58 [0,62; 4,77]; 0,3477 0,05 [-0,06; 0,15]; 0,3477
Erkrankungen des Nervensystems	91	40 (44,0)	13,4 [4,8; NE]	60	27 (45,0)	6,3 [1,6; NE]	0,77 [0,47; 1,29] 0,3236	0,96 [0,50; 1,85]; 0,8995 0,98 [0,68; 1,43]; 0,8995 -0,01 [-0,17; 0,15]; 0,8995
Kopfschmerz	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	8 (13,3)	NE [NE; NE]	0,44 [0,15; 1,31] 0,1409	0,46 [0,14; 1,39]; 0,1676 0,49 [0,17; 1,35]; 0,1676 -0,07 [-0,18; 0,03]; 0,1676
Periphere Neuropathie	91	7 (7,7)	NE [NE; NE]	60	7 (11,7)	NE [NE; NE]	0,55 [0,18; 1,64] 0,2838	0,63 [0,21; 1,94]; 0,4144 0,66 [0,24; 1,83]; 0,4144 -0,04 [-0,15; 0,05]; 0,4144
Geschmacksstörung	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	3 (5,0)	NE [NE; NE]	2,01 [0,66; 6,10] 0,2177	2,35 [0,68; 10,80]; 0,1844 2,20 [0,71; 9,51]; 0,1844 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1844

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	91	38 (41,8)	13,6 [5,9; NE]	60	24 (40,0)	NE [NE; NE]	0,94 [0,56; 1,58] 0,8169	1,08 [0,55; 2,10]; 0,8298 1,04 [0,71; 1,58]; 0,8298 0,02 [-0,14; 0,18]; 0,8298
Rückenschmerzen	91	17 (18,7)	NE [NE; NE]	60	10 (16,7)	NE [NE; NE]	0,90 [0,40; 2,01] 0,7989	1,15 [0,49; 2,79]; 0,7511 1,12 [0,56; 2,38]; 0,7511 0,02 [-0,11; 0,14]; 0,7511
Arthralgie	91	14 (15,4)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,39 [0,56; 3,46] 0,4761	1,64 [0,61; 4,87]; 0,3321 1,54 [0,66; 4,14]; 0,3321 0,05 [-0,06; 0,16]; 0,3321
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91	32 (35,2)	NE [NE; NE]	60	16 (26,7)	19,9 [19,9; NE]	1,25 [0,70; 2,24] 0,4523	1,49 [0,74; 3,10]; 0,2695 1,32 [0,81; 2,26]; 0,2695 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,2695
Anämie	91	25 (27,5)	NE [NE; NE]	60	10 (16,7)	19,9 [19,9; NE]	1,51 [0,76; 3,00] 0,2355	1,89 [0,85; 4,47]; 0,1179 1,65 [0,89; 3,37]; 0,1179 0,11 [-0,03; 0,24]; 0,1179
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	91	33 (36,3)	10,6 [8,1; 18,1]	60	14 (23,3)	NE [NE; NE]	1,30 [0,71; 2,37] 0,4018	1,87 [0,91; 3,99]; 0,0895 1,55 [0,94; 2,76]; 0,0895 0,13 [-0,02; 0,27]; 0,0895
Nasopharyngitis	91	11 (12,1)	NE [NE; NE]	60	2 (3,3)	NE [NE; NE]	2,21 [0,68; 7,19] 0,1897	3,99 [1,02; 26,40]; 0,0463 3,63 [1,02; 22,90]; 0,0463 0,09 [0,00; 0,17]; 0,0463
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	91	32 (35,2)	NE [NE; NE]	60	12 (20,0)	19,6 [19,6; NE]	1,76 [0,96; 3,22] 0,0660	2,17 [1,03; 4,80]; 0,0415 1,76 [1,02; 3,30]; 0,0415 0,15 [0,01; 0,29]; 0,0415
Appetitverminderung	91	23 (25,3)	NE [NE; NE]	60	4 (6,7)	NE [NE; NE]	**2,93** **[1,36; 6,32]** **0,0061**	4,74 [1,70; 16,86]; 0,0020 3,79 [1,55; 12,45]; 0,0020 0,19 [0,07; 0,30]; 0,0020

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	91	30 (33,0)	NE [NE; NE]	60	12 (20,0)	NE [NE; NE]	1,37 [0,72; 2,59] 0,3396	1,97 [0,93; 4,37]; 0,0776 1,65 [0,95; 3,11]; 0,0776 0,13 [-0,01; 0,27]; 0,0776
Ausschlag	91	11 (12,1)	NE [NE; NE]	60	2 (3,3)	NE [NE; NE]	2,52 [0,81; 7,89] 0,1111	3,99 [1,02; 26,40]; 0,0463 3,63 [1,02; 22,90]; 0,0463 0,09 [0,00; 0,17]; 0,0463
Untersuchungen	91	25 (27,5)	NE [NE; NE]	60	13 (21,7)	NE [NE; NE]	1,01 [0,51; 2,00] 0,9671	1,37 [0,64; 3,02]; 0,4182 1,27 [0,72; 2,37]; 0,4182 0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4182
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	91	23 (25,3)	NE [NE; NE]	60	7 (11,7)	NE [NE; NE]	1,88 [0,90; 3,93] 0,0948	2,56 [1,07; 6,87]; 0,0350 2,17 [1,05; 5,18]; 0,0350 0,14 [0,01; 0,25]; 0,0350
Dyspnoe	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	3 (5,0)	NE [NE; NE]	1,95 [0,64; 5,96] 0,2398	2,35 [0,68; 10,80]; 0,1844 2,20 [0,71; 9,51]; 0,1844 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1844
Psychiatrische Erkrankungen	91	19 (20,9)	35,0 [21,2; 35,0]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,49 [0,63; 3,52] 0,3604	2,37 [0,93; 6,88]; 0,0704 2,09 [0,94; 5,46]; 0,0704 0,11 [-0,01; 0,22]; 0,0704
Gefäßerkrankungen	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	7 (11,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,33; 2,38] 0,8216	0,93 [0,34; 2,72]; 0,8976 0,94 [0,38; 2,47]; 0,8976 -0,01 [-0,12; 0,09]; 0,8976

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt** **Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.

a: Kaplan-Meier Methode.

b: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

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 Profile-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: [58].

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus

Hinsichtlich der Gesamtraten der UE allgemein wurden für die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm beobachtet. In beiden Behandlungsarmen erfuhr fast jeder Patient (95,6% im Olaparib- und 93,3% im Placebo-Arm) mindestens ein UE.

Abbildung 108 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtrate an UE jeglichen Schweregrades.

Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades (Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) lagen bei den folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Übelkeit berichteten 45,1% der Patienten im Olaparib-Arm und 23,3% der Patienten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 1,99 [1,16; 3,41]; p=0,0123). In fast allen Fällen waren dies Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei keinem Patienten im Olaparib-Arm und bei einem Patienten (1,7%) im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf. Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥4 traten nicht auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 64,8% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,7% der Patienten im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,55 [1,01; 2,37]; p=0,0435). Der Großteil dieser Ereignisse war von leichter bis mittelschwerer Ausprägung; somit ist der Endpunkt in die Kategorie nicht-schwerwiegende

Nebenwirkungen einzuordnen. Somit werden aufgrund der Größe des Kondifenzintervalls die Ergebnisse der UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Zusatznutzen nicht berücksichtigt.

Bei 25,3% der Patienten im Olaparib-Arm und 6,7% der Patienten im Placebo-Arm trat der PT Appetitverminderung auf (HR [95%-KI]: 2,93 [1,36; 6,32]; p=0,0061). Der Großteil dieser Ereignisse war von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei drei Patienten (3,3%) im Olaparib-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf. In beiden Behandlungsarmen traten keine Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥4 auf. Ein Patient (1,1%) im Olaparib-Arm und kein Patient im Placebo-Arm brach die Studienmedikation wegen verminderten Appetits ab.

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

4.3.1.3.1.6.3 Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2)

Tabelle 4-43 liefert einen Überblick zu nicht-schweren UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme. Der Übersicht halber werden Ergebnisse zur Gesamtrate nicht-schwerer UE erneut dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c] RR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Gesamtrate der nicht-schweren UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2)	91	51 (56,0)	1,0 [0,5; NE]	60	42 (70,0)	0,3 [0,2; 1,0]	**0,65 [0,42; 0,99] 0,0466**	0,55 [0,27; 1,08]; 0,0822 0,80 [0,62; 1,03]; 0,0822 -0,14 [-0,29; 0,02]; 0,0822
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	91	62 (68,1)	1,1 [0,4; 2,8]	60	34 (56,7)	3,9 [0,7; 10,3]	1,26 [0,84; 1,91] 0,2616	1,63 [0,83; 3,22]; 0,1532 1,20 [0,94; 1,59]; 0,1532 0,11 [-0,04; 0,27]; 0,1532
Übelkeit	91	41 (45,1)	10,8 [2,8; NE]	60	13 (21,7)	NE [NE; NE]	**2,12 [1,23; 3,66] 0,0066**	2,96 [1,44; 6,39]; 0,0028 2,08 [1,27; 3,73]; 0,0028 0,23 [0,08; 0,37]; 0,0028
Abdominalschmerz	91	24 (26,4)	NE [NE; NE]	60	14 (23,3)	NE [NE; NE]	0,93 [0,47; 1,82] 0,8307	1,18 [0,56; 2,56]; 0,6726 1,13 [0,65; 2,07]; 0,6726 0,03 [-0,11; 0,17]; 0,6726
Diarrhö	91	26 (28,6)	NE [NE; NE]	60	9 (15,0)	NE [NE; NE]	1,70 [0,86; 3,39] 0,1295	2,27 [1,01; 5,51]; 0,0483 1,90 [1,00; 4,04]; 0,0483 0,14 [0,00; 0,26]; 0,0483
Obstipation	91	21 (23,1)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,84 [0,83; 4,08] 0,1305	2,70 [1,07; 7,77]; 0,0342 2,31 [1,06; 5,99]; 0,0342 0,13 [0,01; 0,24]; 0,0342
Erbrechen	91	17 (18,7)	NE [NE; NE]	60	8 (13,3)	22,2 [20,2; NE]	1,09 [0,47; 2,55] 0,8389	1,49 [0,62; 3,90]; 0,3817 1,40 [0,67; 3,24]; 0,3817 0,05 [-0,07; 0,17]; 0,3817
Schmerzen Oberbauch	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	0,51 [0,15; 1,69] 0,2680	0,64 [0,19; 2,13]; 0,4533 0,66 [0,22; 2,02]; 0,4533 -0,03 [-0,14; 0,05]; 0,4533

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c] RR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Bauch aufgetrieben	91	4 (4,4)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	0,37 [0,10; 1,34] 0,1295	0,41 [0,10; 1,51]; 0,1811 0,44 [0,12; 1,47]; 0,1811 -0,06 [-0,15; 0,03]; 0,1811
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91	53 (58,2)	3,0 [1,0; 5,6]	60	27 (45,0)	11,7 [2,3; NE]	1,38 [0,88; 2,16] 0,1557	1,70 [0,89; 3,31]; 0,1104 1,29 [0,94; 1,84]; 0,1104 0,13 [-0,03; 0,29]; 0,1104
Ermüdung	91	37 (40,7)	NE [NE; NE]	60	16 (26,7)	NE [NE; NE]	1,50 [0,87; 2,61] 0,1459	1,88 [0,94; 3,90]; 0,0752 1,52 [0,96; 2,58]; 0,0752 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,0752
Asthenie	91	14 (15,4)	NE [NE; NE]	60	4 (6,7)	NE [NE; NE]	2,05 [0,79; 5,29] 0,1386	2,55 [0,86; 9,35]; 0,0940 2,31 [0,88; 7,84]; 0,0940 0,09 [-0,02; 0,19]; 0,0940
Fieber	91	12 (13,2)	NE [NE; NE]	60	5 (8,3)	NE [NE; NE]	1,18 [0,42; 3,30] 0,7536	1,67 [0,58; 5,50]; 0,3477 1,58 [0,62; 4,77]; 0,3477 0,05 [-0,06; 0,15]; 0,3477
Erkrankungen des Nervensystems	91	36 (39,6)	24,0 [7,5; NE]	60	26 (43,3)	6,3 [2,0; NE]	0,69 [0,41; 1,18] 0,1767	0,86 [0,44; 1,66]; 0,6449 0,91 [0,62; 1,36]; 0,6449 -0,04 [-0,20; 0,12]; 0,6449
Kopfschmerz	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	8 (13,3)	NE [NE; NE]	0,44 [0,15; 1,31] 0,1409	0,46 [0,14; 1,39]; 0,1676 0,49 [0,17; 1,35]; 0,1676 -0,07 [-0,18; 0,03]; 0,1676
Geschmacksstörung	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	3 (5,0)	NE [NE; NE]	2,01 [0,66; 6,10] 0,2177	2,35 [0,68; 10,80]; 0,1844 2,20 [0,71; 9,51]; 0,1844 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1844
Periphere Neuropathie	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	7 (11,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,15; 1,43] 0,1791	0,53 [0,16; 1,69]; 0,2824 0,57 [0,19; 1,62]; 0,2824 -0,05 [-0,16; 0,04]; 0,2824

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]	OR [95%-KI]; p-Wert[c] RR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	91	37 (40,7)	13,6 [6,5; NE]	60	22 (36,7)	NE [NE; NE]	1,04 [0,61; 1,76] 0,8901	1,18 [0,61; 2,33]; 0,6222 1,11 [0,74; 1,72]; 0,6222 0,04 [-0,12; 0,20]; 0,6222
Rückenschmerzen	91	17 (18,7)	NE [NE; NE]	60	9 (15,0)	NE [NE; NE]	1,01 [0,45; 2,29] 0,9721	1,30 [0,55; 3,27]; 0,5550 1,25 [0,61; 2,75]; 0,5550 0,04 [-0,09; 0,15]; 0,5550
Arthralgie	91	13 (14,3)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,28 [0,50; 3,27] 0,6007	1,50 [0,56; 4,49]; 0,4314 1,43 [0,60; 3,88]; 0,4314 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4314
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	91	30 (33,0)	NE [NE; NE]	60	12 (20,0)	NE [NE; NE]	1,37 [0,72; 2,59] 0,3396	1,97 [0,93; 4,37]; 0,0776 1,65 [0,95; 3,11]; 0,0776 0,13 [-0,01; 0,27]; 0,0776
Ausschlag	91	11 (12,1)	NE [NE; NE]	60	2 (3,3)	NE [NE; NE]	2,52 [0,81; 7,89] 0,1111	3,99 [1,02; 26,40]; 0,0463 3,63 [1,02; 22,90]; 0,0463 0,09 [0,00; 0,17]; 0,0463
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	91	28 (30,8)	18,1 [8,3; NE]	60	13 (21,7)	NE [NE; NE]	1,15 [0,60; 2,20] 0,6806	1,61 [0,76; 3,51]; 0,2142 1,42 [0,82; 2,62]; 0,2142 0,09 [-0,05; 0,23]; 0,2142
Nasopharyngitis	91	11 (12,1)	NE [NE; NE]	60	2 (3,3)	NE [NE; NE]	2,21 [0,68; 7,19] 0,1897	3,99 [1,02; 26,40]; 0,0463 3,63 [1,02; 22,90]; 0,0463 0,09 [0,00; 0,17]; 0,0463
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	91	28 (30,8)	NE [NE; NE]	60	8 (13,3)	NE [NE; NE]	**2,23 [1,15; 4,33] 0,0178**	2,89 [1,26; 7,28]; 0,0113 2,31 [1,19; 5,12]; 0,0113 0,17 [0,04; 0,30]; 0,0113
Appetitverminderung	91	20 (22,0)	NE [NE; NE]	60	4 (6,7)	NE [NE; NE]	**2,74 [1,22; 6,19] 0,0150**	3,94 [1,40; 14,14]; 0,0081 3,30 [1,33; 10,92]; 0,0081 0,15 [0,04; 0,26]; 0,0081

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]	OR [95%-KI]; p-Wert[c] RR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91	18 (19,8)	NE [NE; NE]	60	13 (21,7)	19,9 [19,9; NE]	0,79 [0,38; 1,64] 0,5199	0,89 [0,40; 2,02]; 0,7793 0,91 [0,49; 1,77]; 0,7793 -0,02 [-0,16; 0,11]; 0,7793
Anämie	91	15 (16,5)	NE [NE; NE]	60	8 (13,3)	19,9 [19,9; NE]	1,06 [0,45; 2,50] 0,8987	1,28 [0,52; 3,39]; 0,5956 1,24 [0,57; 2,90]; 0,5956 0,03 [-0,09; 0,14]; 0,5956
Untersuchungen	91	18 (19,8)	NE [NE; NE]	60	13 (21,7)	NE [NE; NE]	0,76 [0,36; 1,60] 0,4679	0,89 [0,40; 2,02]; 0,7793 0,91 [0,49; 1,77]; 0,7793 -0,02 [-0,16; 0,11]; 0,7793
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	91	21 (23,1)	NE [NE; NE]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,97 [0,90; 4,30] 0,0876	2,70 [1,07; 7,77]; 0,0342 2,31 [1,06; 5,99]; 0,0342 0,13 [0,01; 0,24]; 0,0342
Dyspnoe	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	2 (3,3)	NE [NE; NE]	2,55 [0,80; 8,16] 0,1138	3,58 [0,90; 23,86]; 0,0721 3,30 [0,91; 20,96]; 0,0721 0,08 [-0,01; 0,16]; 0,0721
Psychiatrische Erkrankungen	91	19 (20,9)	35,0 [21,2; 35,0]	60	6 (10,0)	NE [NE; NE]	1,49 [0,63; 3,52] 0,3604	2,37 [0,93; 6,88]; 0,0704 2,09 [0,94; 5,46]; 0,0704 0,11 [-0,01; 0,22]; 0,0704

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib			Placebo			Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]	OR [95%-KI]; p-Wert[c] RR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.

a: Kaplan-Meier Methode.

b: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

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 Profile-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: [58].

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse, vs.: Versus

Für die Gesamtrate der nicht-schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI: 0,65 [0,42; 0,99]; p=0,0466]). Im Olaparib-Arm wurden bei 56% der Patienten nicht-schwere UE beobachtet, im Placebo-Arm waren es dagegen 70%.

Abbildung 109 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtrate an nicht-schweren UE.

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für nicht-schwere UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen nicht-schweren UE (Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) lagen bei den folgenden SOC oder PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor:

Nicht-schwere Übelkeit berichteten 45,1% der Patienten im Olaparib-Arm und 21,7% der Patienten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 2,12 [1,23; 3,66]; p=0,0066).

Nicht-schwere UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 30,8% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 13,3% der Patienten im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 2,23 [1,15; 4,33]; p=0,0178). Dieses Ergebnis wurde vor allem durch den PT Appetitverminderung beeinflusst. Bei 22,0% der Patienten im Olaparib-Arm und 6,7% der Patienten im Placebo-Arm trat der PT Appetitverminderung auf (HR [95%-KI]: 2,74 [1,22; 6,19]; p=0,0150).

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

4.3.1.3.1.6.4 Schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad ≥3)

Tabelle 4-44 liefert einen Überblick zu schweren UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme. Der Übersicht halber werden Ergebnisse zur Gesamtrate schwerer UE erneut dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Gesamtrate der schweren UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3)	91	36 (39,6)	11,9 [7,2; NE]	60	14 (23,3)	19,4 [12,9; NE]	1,38 [0,77; 2,48] 0,2803	2,15 [1,05; 4,57]; 0,0357 1,70 [1,03; 2,99]; 0,0357 0,16 [0,01; 0,30]; 0,0357
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91	14 (15,4)	NE [NE; NE]	60	3 (5,0)	NE [NE; NE]	2,30 [0,85; 6,25] 0,1029	3,45 [1,07; 15,49]; 0,0379 3,08 [1,06; 12,94]; 0,0379 0,10 [0,01; 0,20]; 0,0379
Anämie	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	2 (3,3)	NE [NE; NE]	2,46 [0,76; 8,00] 0,1342	3,58 [0,90; 23,86]; 0,0721 3,30 [0,91; 20,96]; 0,0721 0,08 [-0,01; 0,16]; 0,0721
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	91	7 (7,7)	NE [NE; NE]	60	4 (6,7)	NE [NE; NE]	0,67 [0,18; 2,56] 0,5612	1,17 [0,34; 4,62]; 0,8115 1,15 [0,36; 4,25]; 0,8115 0,01 [-0,08; 0,09]; 0,8115
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	91	4 (4,4)	NE [NE; NE]	60	4 (6,7)	NE [NE; NE]	0,45 [0,10; 2,00] 0,2949	0,64 [0,15; 2,82]; 0,5462 0,66 [0,16; 2,69]; 0,5462 -0,02 [-0,11; 0,05]; 0,5462
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	1 (1,7)	NE [NE; NE]	2,64 [0,55; 12,65] 0,2236	4,16 [0,69; 79,71]; 0,1316 3,96 [0,70; 73,74]; 0,1316 0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1316
Untersuchungen	91	7 (7,7)	NE [NE; NE]	60	0 (0,0)	NE [NE; NE]	3,83 [0,62; 23,70] 0,1486	10,74 [0,60; 191,64]; 0,1064 9,95 [0,58; 170,91]; 0,1134 0,08 [0,02; 0,14]; 0,0137

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	91	5 (5,5)	NE [NE; NE]	60	1 (1,7)	NE [NE; NE]	1,49 [0,22; 10,03] 0,6818	3,43 [0,54; 66,57]; 0,2119 3,30 [0,55; 62,32]; 0,2119 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2119

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.

a: Kaplan-Meier Methode.

b: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

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 Profile-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: [58].

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten 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, vs.: Versus

Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥3 wurden bei 39,6% der mit Olaparib behandelten Patienten und bei 23,3% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Abbildung 110 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtrate schwerer UE.

Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen schweren UE (Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

4.3.1.3.1.6.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-45 liefert einen Überblick zu SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme. Der Übersicht halber werden Ergebnisse zur Gesamtrate an SUE erneut dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt** **Olaparib vs. Placebo**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
Gesamtrate der SUE	91	22 (24,2)	38,7 [15,6; NE]	60	9 (15,0)	NE [NE; NE]	1,24 [0,58; 2,65] 0,5815	1,81 [0,79; 4,44]; 0,1654 1,61 [0,83; 3,47]; 0,1654 0,09 [-0,04; 0,22]; 0,1654
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	91	10 (11,0)	NE [NE; NE]	60	3 (5,0)	NE [NE; NE]	1,32 [0,39; 4,51] 0,6562	2,35 [0,68; 10,80]; 0,1844 2,20 [0,71; 9,51]; 0,1844 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1844
Erbrechen	91	1 (1,1)	NE [NE; NE]	60	3 (5,0)	NE [NE; NE]	0,12 [0,01; 1,05] 0,0550	0,27 [0,03; 1,70]; 0,1660 0,22 [0,01; 1,67]; 0,1465 -0,04 [-0,12; 0,01]; 0,1465
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	1 (1,7)	NE [NE; NE]	2,62 [0,55; 12,54] 0,2280	4,16 [0,69; 79,71]; 0,1316 3,96 [0,70; 73,74]; 0,1316 0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1316
Anämie	91	6 (6,6)	NE [NE; NE]	60	0 (0,0)	NE [NE; NE]	4,90 [0,89; 26,86] 0,0671	9,20 [0,51; 166,38]; 0,1330 8,62 [0,49; 150,24]; 0,1396 0,07 [0,01; 0,12]; 0,0235

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.

a: Kaplan-Meier Methode.

b: Analyse mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests sowie unter Anwendung des Breslow-Ansatzes.

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 Profile-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: [58].

HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten 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, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus

Im Olaparib-Arm hatten 24,2% der Patienten ein SUE, im Placebo-Arm waren es 15,0%.

Abbildung 111 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtrate an SUE.

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

4.3.1.3.1.6.6 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-46 liefert einen Überblick zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT. Der Übersicht halber werden Ergebnisse zur Gesamtrate an UE, die zum Therapieabbruch führten, erneut dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie **Endpunkt**	**Olaparib**		**Placebo**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führten[a]	91	5 (5,5)	60	1 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91	2 (2,2)	60	1 (1,7)
Ermüdung	91	2 (2,2)	60	0
Fieber	91	0	60	1 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	91	2 (2,2)	60	0
Duodenalperforation	91	1 (1,1)	60	0
Erbrechen	91	1 (1,1)	60	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	91	1 (1,1)	60	0
Proteinurie	91	1 (1,1)	60	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	91	1 (1,1)	60	0
Appetitverminderung	91	1 (1,1)	60	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	91	1 (1,1)	60	0
Arthralgie	91	1 (1,1)	60	0
Myalgie	91	1 (1,1)	60	0

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.
a: Effektschätzer für die Gesamtrate an UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden bereits in Tabelle 4-41 dargestellt.
Quelle: [7].
N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 5,5% der Patienten im Olaparib-Arm und 1,7% der Patienten im Placebo-Arm auf.

Abbildung 112 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtrate an UE, die zum Therapieabbruch führten.

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Safety-Analysis-Set, Datenschnitt: 15.01.2019)
Quelle: [58].
UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1.6.7 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Als UESI wurden im Studienprotokoll UE aus den folgenden drei Kategorien definiert: MDS und AML, neue primäre Malignität und Pneumonitis. Da für keines dieser UESI sowohl im Olaparib- als auch im Placebo-Arm Ereignisse dokumentiert wurden, kann anhand einer statistischen Auswertung kein Effektschätzer bestimmt werden. Daher erfolgten für die UESI lediglich narrative Darstellungen.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Ab der Randomisierung des ersten Patienten am 29.01.2015 bis zum Datenschnitt am 15.01.2019 wurden in beiden Behandlungsarmen keine MDS/AML Ereignisse beobachtet.

Neue primäre Malignität

Während der Behandlung und der 30-tägigen Follow-up-Periode wurden für drei Patienten aus dem Olaparib-Arm und keinen Patienten aus dem Placebo-Arm ein Ereignis aus der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erhoben. Dabei handelte es sich um einen Patienten mit dem PT Krebsschmerzen vom CTCAE-Grad 1 und zwei Patienten mit dem PT Tumorschmerzen vom CTCAE-Grad 1 und 2. Bis zum Datenschnitt berichtete somit aus beiden Behandlungsarmen kein Patient über eine behandlungsbedingte neue primäre Malignität.

Bei Betrachtung der UE, die nach der 30-tägigen Follow-up-Periode erfasst wurden, lag für einen Patienten im Placebo-Arm das UE Darmkrebs (CTCAE-Grad 2) 339 Tage nach der letzten Behandlungsdosis vor. Außerdem verstarb ein Patient aus dem Placebo-Arm 469 Tage nach der letzten Behandlungsdosis an einem metastasierten Eierstockkrebs.

Pneumonitis

Bis zum Datenschnitt wurde ein Patient aus dem Olaparib-Arm mit einer Pneumonitis vom CTCAE-Grad 1 beobachtet. Im Placebo-Arm trat keine Pneumonitis auf.

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. [18]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- 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.

[16] unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Mortalität											
OS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Progressionsfreies Überleben											
PFS	●	●	○	●	○	●	●	●	●	●	●
PFS2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie											
TFST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TSST	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete Morbidität[a]											
EORTC QLQ-C30 (alle Symptome)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-PAN26 (alle Symptome)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]											
EORTC QLQ-C30 (alle Funktions-skalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
EORTC QLQ-PAN26 (alle Funktions-skalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit[b]											
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht-schwere UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**

●: A priori geplante Subgruppenanalyse.

○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: Es wurden Subgruppenanalysen für alle präspezifizierten und Post-hoc-Auswertungen, einschl. ergänzender Analysen (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, Verbesserungsrate, Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung und MMRM-Analyse) durchgeführt.

b: Jeweils Gesamtraten und nach SOC und PT; Subgruppenanalysen werden ausschließlich für diejenigen UE nach SOC und PT dargestellt, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis (basierend auf der Ereigniszeitanalyse) vorliegt.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: EuroQoL (European Profile of Quality of Life)-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, ,OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PT: Bevorzugter Begriff, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für POLO-Studie und Effektmodifikatoren

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Mortalität											
OS	0,1131	**0,0189**	0,8637	**0,0053**	0,1449	0,7865	0,2276	0,6317	0,4089	0,8194	0,5528
Morbidität: Progressionsfreies Überleben											
PFS	0,3767	0,0882	0,4879	0,2077	0,2382	0,5442	0,7933	0,1146	0,5742	0,7191	0,3137
PFS2	0,9276	0,2645	0,9323	**0,0335**	0,1122	0,8271	0,5847	0,3160	0,6027	0,4590	0,4109
Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie											
TFST	0,8899	0,6274	0,5598	**0,0318**	0,1896	0,9597	0,2346	0,1342	0,3589	0,7308	0,2265
TSST	0,3973	0,4542	0,5885	**0,0273**	0,1893	0,9593	0,1032	0,3022	0,8361	0,8476	0,5969
Patientenberichtete Morbidität											
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung											
EORTC QLQ-C30											
Fatigue	0,3729	0,9212	0,2982	0,8551	0,5380	0,3706	0,3387	0,8112	**0,0156**	0,2612	0,9173
Übelkeit und Erbrechen	0,8201	NB	0,1065	NB	0,3197	0,6052	0,9930	0,9380	0,2144	0,9460	NB
Schmerzen	0,4794	0,7128	0,1413	0,1811	0,0651	0,1324	0,7015	0,0548	0,5285	0,3922	0,9625
Dyspnoe	0,5495	0,5158	0,3227	NB	0,5257	0,5190	0,5133	0,1398	0,9943	0,3469	0,6794
Schlaflosigkeit	0,8169	0,8988	0,4832	NB	0,7262	0,5837	0,7177	0,1542	0,8558	NB	0,6477
Appetitverlust	0,0596	0,3983	0,4997	0,1681	0,8528	0,1938	0,9216	0,8196	0,2793	NB	0,6208
Verstopfung	0,9666	NB	0,1015	0,5828	0,6558	NB	NB	NB	0,8118	0,9119	0,6027

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Diarrhö	0,7377	NB	0,8558	NB	0,7319	0,8458	0,9821	NB	0,1107	0,8155	0,4596
Finanzielle Schwierigkeiten	0,4814	NB	0,6856	NB	0,6274	0,8926	0,6148	0,4327	0,0550	NB	0,9276
EORTC QLQ-PAN26											
Pankreatische Schmerzen	0,7897	0,0863	**0,0279**	0,2196	0,0735	0,9328	0,2543	0,0973	0,8237	0,9074	0,6745
Verdauungs-einschränkungen	0,5684	0,5494	0,4850	0,4951	0,5734	0,5053	0,0793	0,8762	0,0951	NB	0,6203
Veränderte Stuhlgewohn-heiten	0,1399	0,3418	0,6361	NB	0,4957	0,8306	0,1255	0,1665	0,1700	NB	NB
Hepatische Symptome	0,8420	0,6714	0,6472	0,7675	0,5482	0,5058	NB	0,8820	0,4436	0,2371	0,3879
Körperbild	0,8139	0,2926	0,8453	NB	0,8405	0,9185	0,9771	0,9289	0,0980	NB	0,1452
Blähgefühl	0,5267	0,2592	0,3235	NB	0,2071	0,4498	0,5014	**0,0406**	0,1867	0,7345	0,2910
Verdauungs-störung	0,7823	NB	0,5769	NB	0,9116	0,7397	0,6613	0,8154	0,6102	NB	0,2723
Flatulenz	0,7332	0,8625	0,5853	NB	0,7615	NB	0,0951	0,7049	0,1652	0,8881	0,5726
Gewichtsverlust	0,3689	NB	0,2181	NB	0,3069	NB	NB	NB	0,9645	NB	NB
Muskel-schwäche an Armen und Beinen	0,4864	0,5763	0,5423	NB	0,8662	0,2398	0,6135	0,4975	0,8696	0,3924	0,0711

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Beeinträchti-gung durch Neben-wirkungen	0,4858	0,4580	0,0940	0,3109	0,6877	0,6706	0,3932	0,1524	0,4954	NB	0,6800
Mundtrocken-heit	0,2228	0,7370	0,2923	NB	0,9144	0,1842	0,4822	0,1847	0,3892	NB	0,1066
Veränderter Geschmackssinn	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zukunftssorgen	NB	NB	0,5494	NB	0,4548	NB	NB	0,7246	0,2604	NB	0,2238
Einschränk-ungen in der Planung von Aktivitäten	0,4940	0,4517	0,6016	NB	NB	0,4380	0,6077	0,5195	0,1637	NB	**0,0168**
EQ-5D											
VAS (MID=10)	0,2438	0,5679	0,1993	0,7584	0,5378	**0,0323**	0,9199	0,6300	0,5235	0,9490	0,5248
Verbesserungsrate											
EORTC QLQ-C30											
Fatigue	0,6735	0,5545	0,1913	0,6930	0,3146	0,4704	0,5747	0,8818	0,6319	0,8871	0,7428
Übelkeit und Erbrechen	0,5368	0,6867	NB	NB	0,7856	NB	0,2467	0,0783	0,1438	0,4161	0,9455
Schmerzen	0,9006	0,4241	**0,0237**	0,8633	0,0885	0,2933	0,9392	0,5378	**0,0003**	0,4516	NB
Dyspnoe	0,7609	0,2622	NB	NB	0,9845	NB	0,7877	0,7231	0,8039	0,3745	0,6513
Schlaflosigkeit	0,9001	0,8395	0,2675	0,6807	0,5077	0,4606	0,8890	0,9597	0,3020	0,5227	0,2002

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Appetitverlust	0,1088	0,3508	**0,0492**	0,8459	NB	0,5135	0,9366	0,5423	**0,0035**	0,4722	0,3673
Verstopfung	0,5183	**0,0384**	0,4712	NB	0,5973	0,7577	0,5828	0,7576	0,1113	NB	0,1623
Diarrhö	0,7704	0,6689	**0,0375**	NB	0,6070	NB	NB	0,0801	**0,0050**	0,7637	0,1455
Finanzielle Schwierigkeiten	0,8455	0,6636	0,3632	0,5873	0,6090	0,4983	0,9390	0,8750	0,3713	0,3528	0,0964
EORTC QLQ-PAN26											
Pankreatische Schmerzen	NB	0,3824	NB	0,3594	NB	0,7523	NB	NB	NB	0,3523	0,8252
Verdauungs-einschränkungen	0,2241	0,7912	0,9133	NB	0,2759	0,2336	0,8558	0,6373	0,0579	0,9827	0,8653
Veränderte Stuhlgewohn-heiten	0,3267	0,4077	0,9573	0,4934	0,3455	0,0832	0,4344	0,8987	0,1818	0,9605	0,6637
Hepatische Symptome	0,1812	0,5630	0,2155	NB	0,7384	0,2579	0,6439	0,2087	0,3443	0,6813	0,3469
Körperbild	0,7590	0,3892	0,4191	0,7509	0,9638	0,1367	0,1620	0,8598	0,8216	0,7907	0,4222
Blähgefühl	0,5754	NB	0,4032	0,3783	NB	NB	0,6917	0,1490	0,2888	0,9901	0,8318
Verdauungs-störung	0,5842	**0,0225**	0,2092	0,7040	0,6035	0,4198	0,5285	0,6873	**0,0069**	0,6923	0,5501
Flatulenz	0,5047	0,6860	0,6080	0,3424	0,7605	0,3486	0,9208	0,6249	0,3650	0,3848	0,1838
Gewichtsverlust	0,6023	0,4071	0,9087	0,2920	0,5259	0,2375	0,6592	0,4841	0,7996	0,7000	0,4128

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Muskel-schwäche an Armen und Beinen	**0,0184**	0,1052	0,5419	0,6796	0,6153	0,9699	0,2474	0,9690	0,1695	0,4568	**0,0391**
Beeinträchti-gung durch Neben-wirkungen	0,6293	0,1514	0,5662	NB	0,9464	0,7595	0,7150	0,7185	0,2959	0,3879	0,6042
Mundtrocken-heit	0,2783	0,5616	**0,0252**	0,0818	0,9392	0,9783	0,4046	0,1235	0,5415	0,7000	0,7005
Veränderter Geschmackssinn	0,6147	0,5727	0,7145	0,8168	0,5478	0,4034	0,4555	0,1786	**0,0320**	0,5316	0,2801
Zukunftssorgen	0,2827	0,8293	0,5585	0,1694	0,6724	0,4023	0,1659	0,6522	0,9602	0,2009	0,1399
Einschränk-ungen in der Planung von Aktivitäten	0,8608	0,1090	0,6999	NB	0,8131	0,4024	0,8855	0,8667	**0,0013**	0,2915	0,0721
EQ-5D											
VAS (MID=10)	0,5616	0,1365	0,4457	NB	0,8942	NB	0,8573	0,8556	0,1416	**0,0323**	NB
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung											
EORTC QLQ-C30											
Fatigue	0,7332	0,0856	**0,0263**	0,3642	0,4169	0,4869	0,4528	0,4958	0,4481	0,5336	0,9695
Übelkeit und Erbrechen	0,6341	0,9336	NC	NC	0,5640	NC	0,3805	0,0900	0,2015	0,8813	0,9238

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Schmerzen	0,8467	0,3237	**0,0104**	0,8419	NC	NC	0,6019	0,3120	**0,0001**	0,4719	NC
Dyspnoe	0,7565	NC	NC	NC	NC	NC	0,9056	NC	NC	0,3819	0,7904
Schlaflosigkeit	0,9844	0,7894	0,1267	0,7131	0,4354	0,7355	0,7692	0,9912	0,3705	0,5044	0,1868
Appetitverlust	0,0910	0,1525	0,0705	0,8323	NC	0,5046	0,7197	0,3765	**0,0100**	0,4223	0,3562
Verstopfung	0,6344	**0,0460**	0,4549	NC	0,8404	0,7264	0,8932	0,9980	0,2875	NC	0,4001
Diarrhö	0,5497	0,4761	**0,0152**	NC	0,5020	NC	NC	**0,0424**	**0,0024**	0,8202	0,0529
Finanzielle Schwierigkeiten	0,6481	0,6964	0,6019	0,7479	0,6160	0,7101	0,4892	0,9132	0,6255	0,9046	0,2051
EORTC QLQ-PAN26											
Pankreatische Schmerzen	NC	0,3133	NC	0,2670	NC	NC	NC	NC	NC	0,8191	0,6131
Verdauungs-einschränkungen	0,5791	0,6750	0,4852	NC	0,1829	0,4043	0,4248	0,8151	0,2245	0,9010	0,8511
Veränderte Stuhlgewohn-heiten	0,4785	0,1872	0,5984	0,7541	0,6843	0,0666	0,1824	0,9967	0,2217	0,7631	0,9646
Hepatische Symptome	0,4445	0,6903	0,2293	NC	0,5609	0,3287	0,9626	0,4260	0,3025	0,5093	0,1948
Körperbild	0,7536	0,7336	0,9292	0,8781	0,8766	0,4104	0,6409	0,9336	0,5301	0,8429	0,9080
Blähgefühl	NC	NC	0,2358	0,3560	NC	NC	NC	NC	NC	0,7707	0,5631
Verdauungs-störung	0,5041	**0,0461**	0,2203	0,9474	0,3498	0,5387	0,2575	0,3588	**0,0116**	0,8735	0,7137

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Flatulenz	0,3111	0,2313	0,7423	NC	0,8435	0,5750	0,6436	0,4125	0,9100	0,4591	0,1129
Gewichtsverlust	0,7437	0,1741	0,9395	0,3170	0,6602	0,4109	0,7663	0,8296	0,7631	0,7245	0,2456
Muskel-schwäche an Armen und Beinen	0,1131	0,1886	0,4219	0,2778	0,5190	0,8358	0,6927	0,3541	**0,0182**	0,9306	NC
Beeinträchti-gung durch Neben-wirkungen	0,8743	0,0847	0,4695	NC	0,6037	0,6268	0,9688	0,9199	0,3007	0,6017	0,5080
Mundtrocken-heit	0,5478	0,5800	**0,0042**	0,1531	0,9679	0,9403	0,8199	0,1709	0,7597	0,9797	0,5486
Veränderter Geschmackssinn	0,5904	0,6688	0,6988	0,8269	0,5896	0,2606	0,5272	0,1408	**0,0180**	0,5808	0,4394
Zukunftssorgen	0,5790	0,4206	0,3759	0,1260	0,4622	0,8886	0,8177	0,6755	0,4923	0,4123	**0,0217**
Einschränk-ungen in der Planung von Aktivitäten	0,9104	0,3527	0,7889	NC	0,7528	0,3399	0,8622	0,3377	**0,0045**	0,4736	0,1921
EQ-5D											
VAS (MID=10)	0,8887	0,1708	0,5171	NC	0,6620	NC	0,9311	0,3967	0,3764	**0,0084**	NC
MMRM											
EORTC QLQ-C30											

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Fatigue	0,2410	0,2128	0,2387	NB	0,6872	NB	NB	0,8243	0,3919	0,7185	0,9226
Übelkeit und Erbrechen	0,6204	0,9905	0,3282	NB	0,1686	NB	NB	0,6541	0,5854	0,9931	0,3737
Schmerzen	0,1950	0,9617	0,3623	NB	**0,0123**	NB	NB	0,8045	0,6372	0,4847	**0,0197**
Dyspnoe	0,0666	0,7217	0,1846	NB	0,5579	NB	NB	0,4572	0,7465	0,4936	0,5866
Schlaflosigkeit	0,2880	0,1966	0,2335	0,2656	0,3605	NB	NB	0,3162	0,0641	0,3286	0,1252
Appetitverlust	0,2052	0,0724	0,7759	NB	0,4122	NB	NB	0,1448	0,8126	NB	0,7953
Verstopfung	0,4677	**0,0067**	0,4274	NB	0,5844	NB	NB	0,4036	0,5607	NB	0,8951
Diarrhö	0,4494	0,4794	0,2517	NB	0,0507	NB	NB	**0,0118**	0,8952	0,0784	0,9578
Finanzielle Schwierigkeiten	0,5922	0,3875	0,9021	NB	0,9148	NB	NB	0,9050	0,8374	NB	0,1096
EORTC QLQ-PAN26											
Pankreatische Schmerzen	0,9109	0,6203	NB	NB	**0,0396**	NB	NB	0,1274	0,6592	NB	0,3351
Verdauungs-einschränkungen	0,5355	0,2874	0,7892	NB	0,1759	NB	NB	0,4896	0,9105	NB	0,6121
Veränderte Stuhlgewohn-heiten	**0,0083**	0,0656	0,1158	NB	0,2886	NB	NB	0,6929	**0,0329**	NB	0,7733
Hepatische Symptome	0,3201	NB	0,2918	NB	NB	NB	NB	0,8565	0,5480	NB	0,3130
Körperbild	0,1692	0,8091	0,2310	NB	0,8560	NB	NB	0,9667	0,1388	NB	0,1091

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Blähgefühl	0,8944	0,3895	0,7108	NB	NB	NB	NB	**0,0434**	**0,0494**	NB	0,3699
Verdauungs-störung	0,8783	0,1556	NB	NB	0,2923	NB	NB	0,9826	0,7445	NB	0,4632
Flatulenz	0,1399	0,5057	0,7632	NB	0,4079	NB	NB	**0,0332**	0,2650	NB	0,7690
Gewichtsverlust	0,6022	NB	0,6455	NB	NB	NB	NB	0,3652	NB	NB	NB
Muskel-schwäche an Armen und Beinen	0,0789	0,0664	0,8055	NB	0,8750	NB	NB	0,1350	0,3789	NB	0,1000
Beeinträchti-gung durch Neben-wirkungen	0,1282	0,0567	0,3747	NB	0,5583	NB	NB	0,2659	0,6132	NB	0,7006
Mundtrocken-heit	0,9295	NB	**0,0235**	NB	0,7352	NB	NB	0,3187	0,8736	NB	0,8153
Veränderter Geschmackssinn	0,3406	0,0762	0,1758	NB	NB	NB	NB	0,5987	0,1707	NB	0,8463
Zukunftssorgen	0,4419	0,2778	0,4863	NB	0,1776	NB	NB	0,5355	0,6012	NB	**0,0353**
Einschränk-ungen in der Planung von Aktivitäten	0,7976	0,0875	0,5044	NB	0,4144	NB	NB	0,7364	0,3654	NB	0,2388
EQ-5D											
VAS	0,6325	0,3694	0,0786	NB	0,8856	NB	NB	0,7288	0,9594	0,5927	0,6126

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung											
EORTC QLQ-C30											
Globaler Gesundheits-status	0,4179	0,0531	0,8699	NB	0,1988	0,6868	0,9212	0,2538	0,7067	0,2392	0,2878
Physische Funktion	0,6883	**0,0370**	0,0577	NB	0,1272	0,9706	0,6613	**0,0231**	0,9001	0,4520	0,8551
Rollenfunktion	0,0715	0,5718	0,7081	0,1743	0,1408	0,3334	0,2573	0,6870	0,6356	0,8043	0,8872
Kognitive Funktion	0,4480	0,3381	**0,0091**	0,4289	**0,0302**	0,4232	0,5548	0,4652	0,3849	0,9867	0,8836
Emotionale Funktion	0,3758	0,5947	**0,0202**	0,3332	0,5243	0,1220	0,7899	0,2194	0,7644	0,2884	0,3056
Soziale Funktion	0,9589	0,1699	0,2344	NB	0,3120	0,9121	0,8647	0,5339	0,5327	NB	0,4204
EORTC QLQ-PAN26											
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	0,7924	0,3512	0,4122	0,4293	0,7565	0,7921	NB	0,8322	0,1116	NB	0,3077
Sexualität	0,5421	NB	0,7779	0,9051	0,8439	0,8738	0,3747	0,9232	0,5122	NB	0,7706

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Verbesserungsrate											
EORTC QLQ-C30											
Globaler Gesundheits-status	0,9197	**0,0312**	0,2282	**0,0465**	0,4484	0,1102	0,4560	0,1274	0,6777	0,2464	0,2866
Physische Funktion	0,3125	**0,0278**	0,6871	NB	0,9452	0,9199	NB	0,8151	0,2019	0,2751	NB
Rollenfunktion	0,5792	**0,0013**	0,2746	NB	0,3288	0,7282	0,3304	0,5657	0,5794	0,1479	0,2357
Kognitive Funktion	0,2863	0,6988	0,1985	0,5206	0,8408	0,4276	0,5816	0,4463	0,1123	NB	0,9240
Emotionale Funktion	0,7603	NB	0,3277	NB	0,9569	0,0878	0,1585	0,7842	0,8070	0,3465	0,5007
Soziale Funktion	**0,0346**	0,3253	0,3521	0,4092	0,4798	0,2343	0,7176	0,6062	0,0772	0,8219	0,2486
EORTC QLQ-PAN26											
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	0,1225	0,7678	0,2871	0,8475	0,8263	0,2510	NB	0,8467	0,5128	0,6611	0,0932
Sexualität	0,9622	0,4375	0,8802	NC	0,3587	0,3628	0,4028	0,3157	0,2997	0,3756	0,4758
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung											
EORTC QLQ-C30											

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Globaler Gesundheits-status	0,5857	0,1146	0,2754	**0,0124**	0,4791	0,2413	0,4620	0,1538	0,6736	0,2925	0,1795
Physische Funktion	0,4226	**0,0385**	0,6499	NC	0,5001	0,9531	NC	0,5930	0,1381	0,2378	NC
Rollenfunktion	0,5812	**0,0016**	0,0619	NC	0,4027	0,9732	NC	0,7704	0,9766	0,2013	0,4157
Kognitive Funktion	0,3012	0,9841	**0,0146**	0,4152	0,9941	0,9715	0,9912	0,9163	0,2389	NC	0,3307
Emotionale Funktion	NC	NC	NC	NC	NC	0,2338	NC	0,6399	0,8786	NC	NC
Soziale Funktion	**0,0218**	0,2368	0,7309	0,5217	0,7971	**0,0176**	0,5976	0,3068	0,1605	0,7721	0,6957
EORTC QLQ-PAN26											
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	0,0742	0,9476	0,4624	0,7414	0,4649	0,1759	NC	0,8029	0,3089	0,3934	0,2171
Sexualität	0,8732	0,5915	0,1896	NC	0,6291	0,5897	0,7836	0,5878	0,5531	0,4059	0,9619
MMRM											
EORTC QLQ-C30											
Globaler Gesundheits-status	0,4483	0,2653	0,9737	NB	0,2081	NB	NB	0,2763	0,5485	0,5773	0,9781

POLO-Studie Endpunkt	**Merkmal**										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
Physische Funktion	0,6802	**0,0149**	0,3713	NB	0,6929	NB	NB	**0,0333**	0,8064	0,7911	0,4852
Rollenfunktion	0,5407	0,9176	0,4293	NB	**0,0486**	NB	NB	0,4592	0,4603	NB	0,5820
Kognitive Funktion	0,9001	0,2164	**0,0284**	NB	**0,0129**	NB	NB	0,0729	0,9655	NB	0,5737
Emotionale Funktion	0,0581	0,3340	0,0760	NB	0,7457	NB	NB	0,3324	0,4089	0,7312	0,2760
Soziale Funktion	0,1633	0,3610	0,4256	NB	0,1479	NB	NB	0,2301	0,3165	0,8145	0,3343
EORTC QLQ-PAN26											
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung	0,9952	0,5856	NC	NC	0,7259	NC	NC	0,0951	**0,0142**	NC	0,6346
Sexualität	**0,0417**	0,6080	NC	NC	0,4977	NC	NC	0,4545	0,8880	0,7383	0,4084
Sicherheit											
UE	0,9925	0,9167	0,7706	0,8432	0,3518	0,9361	0,3334	0,9618	0,9517	**0,0010**	0,1767
Nicht-schwere UE (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2)	0,8917	0,7486	0,2216	0,2461	**0,0375**	0,1563	0,1540	0,9548	0,6027	0,7111	0,8668
Schwere UE (maximaler CTCAE-Grad ≥3)	0,9487	0,6451	0,4915	0,1537	**0,0321**	0,1585	0,4191	0,7926	0,1089	0,2341	0,9345

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
SUE	0,5092	0,8156	0,2044	0,4944	0,3164	0,7791	0,6504	NB	0,5058	NB	NB
UE, die zum Therapieabbruch führten	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
UESI	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
UE nach SOC und PT[a]											
UE											
PT: Übelkeit	0,3428	0,5481	0,5829	0,3827	0,0701	0,3030	**0,0474**	0,4828	0,0925	0,1787	0,5505
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	0,2645	0,3215	0,1442	0,4817	0,9837	0,2136	0,7079	0,0968	0,2428	0,2480	0,2276
PT: Appetit-verminderung	0,9997	NB	0,2436	0,4716	NB	0,2263	0,9266	0,0709	0,5249	NB	0,2745
Nicht-schwere UE											
PT: Übelkeit	0,4780	0,6407	0,7418	0,3338	0,1212	0,2412	**0,0326**	0,3708	**0,0462**	0,1522	0,665
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	0,9314	NB	0,6980	0,9694	0,3692	0,8287	0,5367	0,5370	0,4918	0,4466	**0,0166**

POLO-Studie Endpunkt	Merkmal										
	Geschlecht	**Alter**	**ECOG-PS**	**Ethnische Herkunft**	**Region**	**Vorherige Chemo-therapie**	**Art der vorherigen Chemo-therapie**	**Dauer der ersten Behand-lung bis Randomi-sierung**	**Bestes Anspre-chen auf erste Behand-lung**	**Krank-heits-status**	**BRCA-Mutations-typ**
PT: Appetit-verminderung	0,8731	NB	0,3972	0,5461	NB	0,2813	0,8715	0,1023	0,6607	NB	0,2885

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit.

Fettdruck zeigt einen p-Wert <0,05 an.

a: Subgruppenanalysen werden ausschließlich für diejenigen UE nach SOC und PT dargestellt, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis (basierend auf der Ereigniszeitanalyse) vorliegt.

Quelle: [58].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organization 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, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, NB: Nicht berechnet (wenn weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe oder weniger als zehn Patienten bzw. keine Ereignisse in einem Behandlungsarm der Subgruppe vorkamen), 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-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, SOC: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse, VAS: Visuelle Analogskala

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wurde in Tabelle 4-47 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-48 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunkts 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 UE nach SOC und PT wurden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Die Darstellung der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurde in Anhang 4-G abgelegt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der patientenberichteten Endpunkte wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Alle anderen Subgruppenanalysen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, wurden als Quelldaten ebenfalls in Anhang 4-G abgelegt.

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 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Alter (p=0,0189)							
<65 Jahre	64	25 (39,1)	21,6 [15,3; NE]	49	25 (51,0)	15,4 [9,2; 21,1]	0,64 [0,36; 1,11]; 0,1119
≥65 Jahre	28	16 (57,1)	15,3 [7,4; 18,9]	13	5 (38,5)	31,0 [9,9; NE]	2,36 [0,92; 7,23]; 0,0752
Ethnische Herkunft (p=0,0053)							
Kaukasisch	82	40 (48,8)	18,7 [14,7; 23,8]	59	27 (45,8)	18,1 [15,0; 26,1]	1,06 [0,66; 1,75]; 0,8085
Andere	10	1 (10,0)	NE [NE; NE]	3	3 (100,0)	8,1 [6,5; 9,2]	**0,05 [0,00; 0,40]; 0,0051**

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Alter in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals ethnische Herkunft ergab sich für Patienten mit einer anderen ethnischen Herkunft als kaukasisch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für kaukasische Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Ethnische Herkunft (p=0,0335)							
Kaukasisch	82	39 (47,6)	12,0 [7,7; 26,2]	59	27 (45,8)	9,6 [8,1; 13,7]	0,87 [0,54; 1,45]; 0,5965
Andere	10	2 (20,0)	18,1 [6,2; NE]	3	3 (100,0)	6,4 [5,7; 7,3]	**0,11 [0,01; 0,70]; 0,0205**

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts PFS zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Für das Subgruppenmerkmal ethnische Herkunft ergab sich für Patienten mit einer anderen ethnischen Herkunft als kaukasisch bezüglich des Endpunkts PFS2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für kaukasische Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da beide Effekte gleichgerichtet und in der Subgruppe andere generell nur wenige Patienten vorhanden waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Zeit bis zur Folgetherapie

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
TFST							
Ethnische Herkunft (p=0,0318)							
Kaukasisch	82	56 (68,3)	7,8 [5,7; 9,9]	59	43 (72,9)	5,8 [4,2; 6,4]	**0,59 [0,40; 0,89]; 0,0123**
Andere	10	2 (20,0)	NE [NE; NE]	3	3 (100,0)	3,9 [3,9; 5,7]	**0,08 [0,01; 0,47]; 0,0073**
TSST							
Ethnische Herkunft (p=0,0273)							
Kaukasisch	82	49 (59,8)	11,2 [8,5; 17,3]	59	36 (61,0)	9,6 [8,3; 13,6]	0,78 [0,51; 1,21]; 0,2609
Andere	10	1 (10,0)	NE [NE; NE]	3	3 (100,0)	8,1 [6,5; 9,2]	**0,07 [0,00; 0,57]; 0,0130**

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, vs.: Versus

Für den Endpunkt TFST ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals ethnische Herkunft in beiden Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Olaparib. Da beide Effekte gleichgerichtet und in der Subgruppe andere generell nur wenige Patienten vorhanden waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Subgruppenmerkmal ethnische Herkunft ergab sich für Patienten mit einer anderen ethnischen Herkunft als kaukasisch bezüglich des Endpunkts TSST ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für kaukasische Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da beide Effekte gleichgerichtet und in der Subgruppe andere generell nur wenige Patienten vorhanden waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4 Patientenberichtete Morbidität: EORTC QLQ-C30, -PAN26, EQ-5D VAS

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Fatigue							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0156)							
SD	44	17 (38,6)	13,9 [5,5; NE]	30	13 (43,3)	12,1 [2,1; NE]	0,77 [0,37; 1,62]; 0,4752
PR/CR	45	20 (44,4)	12,0 [2,8; NE]	28	4 (14,3)	NE [NE; NE]	**3,49 [1,32; 12,01]; 0,0101**
EORTC QLQ-PAN26: Pankreatische Schmerzen							
ECOG-PS (p=0,0279)							
0 (normale Aktivität)	62	18 (29,0)	16,6 [8,4; NE]	37	18 (48,6)	6,0 [2,9; NE]	**0,47 [0,24; 0,91]; 0,0257**
1 (eingeschränk-te Aktivität)	25	15 (60,0)	5,6 [2,8; 19,4]	21	5 (23,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,66; 5,32]; 0,2742
EORTC QLQ-PAN26: Blähgefühl							
Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung (p=0,0406)							
≤6 Monate	59	22 (37,3)	11,1 [4,2; NE]	38	10 (26,3)	NE [NE; NE]	1,42 [0,69; 3,13]; 0,3507
>6 Monate	29	7 (24,1)	NE [NE; NE]	20	8 (40,0)	12,1 [2,1; 12,1]	0,38 [0,13; 1,07]; 0,0656
EORTC QLQ-PAN26: Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten							
BRCA-Mutationstyp (p=0,0168)							
BRCA1	28	7 (25,0)	26,9 [9,2; NE]	13	4 (30,8)	3,7 [2,0; NE]	0,52 [0,15; 2,02]; 0,3225
BRCA2	56	15 (26,8)	NE [NE; NE]	42	2 (4,8)	NE [NE; NE]	**5,05 [1,42; 32,11]; 0,0096**
EQ-5D VAS (MID=10)							
Vorherige Chemotherapie (p=0,0323)							
FOLFIRINOX	77	22 (28,6)	31,3 [12,0; NE]	47	15 (31,9)	12,2 [5,4; NE]	0,72 [0,37; 1,43] 0,3470
Andere	12	7 (58,3)	3,3 [1,0; NE]	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	3,58 [0,98; 16,76]; 0,0535

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, FOLFIRINOX: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan+ Oxaliplatin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PR: Partielles Ansprechen, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SD: Stable Disease, vs.: Versus

Für Patienten mit einem CR oder PR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich des Symptoms pankreatische Schmerzen des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Blähgefühl des EORTC QLQ-PAN26 ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer gBRCA2-Mutation ergab sich bezüglich des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit einer gBRCA1-Mutation zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals vorherige Chemotherapie in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**		
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]**	**RR [95%-KI]; p-Wert[c]**	**RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30: Schmerzen							
ECOG-PS (p=0,0237)							
0 (normale Aktivität)	63	18 (28,6)	37	5 (13,5)	2,56 [0,91; 8,39]; 0,0751	2,11 [0,93; 5,98]; 0,0751	0,15 [-0,02; 0,30]; 0,0751
1 (einge-schränkte Aktivität)	25	1 (4,0)	21	4 (19,0)	0,18 [0,01; 1,33]; 0,0954	0,21 [0,01; 1,29]; 0,0954	-0,15 [-0,36; 0,03]; 0,0954
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0003)							
SD	44	14 (31,8)	30	1 (3,3)	**13,53 [2,47; 253,06]; 0,0010**	**9,55 [2,09; 168,37]; 0,0010**	**0,28 [0,13; 0,44]; 0,0010**
PR/CR	45	5 (11,1)	28	8 (28,6)	0,31 [0,08; 1,06]; 0,0614	0,39 [0,13; 1,05]; 0,0614	-0,17 [-0,37; 0,01]; 0,0614
EORTC QLQ-C30: Appetitverlust							
ECOG-PS (p=0,0492)							
0 (normale Aktivität)	63	8 (12,7)	37	8 (21,6)	0,53 [0,18; 1,57]; 0,2465	0,59 [0,23; 1,47]; 0,2465	-0,09 [-0,26; 0,06]; 0,2465
1 (einge-schränkte Aktivität)	25	5 (20,0)	21	1 (4,8)	5,00 [0,72; 100,34]; 0,1094	4,20 [0,75; 77,18]; 0,1094	0,15 [-0,04; 0,35]; 0,1094
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0035)							
SD	44	10 (22,7)	30	2 (6,7)	4,12 [0,98; 28,24]; 0,0532	3,41 [0,99; 21,17]; 0,0532	0,16 [-0,00; 0,32]; 0,0532
PR/CR	45	3 (6,7)	28	7 (25,0)	**0,21 [0,04; 0,85]; 0,0287**	**0,27 [0,06; 0,87]; 0,0287**	**-0,18 [-0,37; -0,02]; 0,0287**

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30: Verstopfung							
Alter (p=0,0384)							
<65 Jahre	61	15 (24,6)	47	4 (8,5)	**3,51 [1,17; 13,04]; 0,0244**	**2,89 [1,14; 9,63]; 0,0244**	**0,16 [0,02; 0,30]; 0,0244**
≥65 Jahre	28	6 (21,4)	11	4 (36,4)	0,48 [0,10; 2,31]; 0,3466	0,59 [0,20; 1,93]; 0,3466	-0,15 [-0,47; 0,15]; 0,3466
EORTC QLQ-C30: Diarrhö							
ECOG-PS (p=0,0375)							
0 (normale Aktivität)	63	20 (31,7)	36	6 (16,7)	2,33 [0,87; 6,98]; 0,0929	1,90 [0,91; 4,82]; 0,0929	0,15 [-0,03; 0,31]; 0,0929
1 (einge-schränkte Aktivität)	25	3 (12,0)	21	6 (28,6)	0,34 [0,06; 1,50]; 0,1569	0,42 [0,10; 1,39]; 0,1569	-0,17 [-0,40; 0,06]; 0,1569
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0050)							
SD	44	15 (34,1)	30	3 (10,0)	**4,65 [1,35; 21,72]; 0,0132**	**3,41 [1,26; 13,82]; 0,0132**	**0,24 [0,05; 0,41]; 0,0132**
PR/CR	45	8 (17,8)	27	9 (33,3)	0,43 [0,14; 1,31]; 0,1370	0,53 [0,22; 1,23]; 0,1370	-0,16 [-0,37; 0,05]; 0,1370
EORTC QLQ-PAN26: Verdauungsstörung							
Alter (p=0,0225)							
<65 Jahre	61	16 (26,2)	47	10 (21,3)	1,32 [0,54; 3,33]; 0,5491	1,23 [0,63; 2,58]; 0,5491	0,05 [-0,12; 0,21]; 0,5491
≥65 Jahre	27	3 (11,1)	11	5 (45,5)	**0,15 [0,02; 0,78]; 0,0237**	**0,24 [0,06; 0,82]; 0,0237**	**-0,34 [-0,64; -0,04]; 0,0237**
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0069)							
SD	44	11 (25,0)	30	3 (10,0)	3,00 [0,84; 14,26]; 0,0945	2,50 [0,87; 10,38]; 0,0945	0,15 [-0,03; 0,32]; 0,0945
PR/CR	44	8 (18,2)	28	12 (42,9)	**0,30 [0,10; 0,85]; 0,0237**	**0,42 [0,19; 0,89]; 0,0237**	**-0,25 [-0,46; -0,03]; 0,0237**

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
EORTC QLQ-PAN26: Muskelschwäche an Armen und Beinen							
Geschlecht (p=0,0184)							
Männlich	51	18 (35,3)	28	5 (17,9)	2,51 [0,86; 8,47]; 0,0942	1,98 [0,90; 5,48]; 0,0942	0,17 [-0,03; 0,36]; 0,0942
Weiblich	37	10 (27,0)	30	14 (46,7)	0,42 [0,15; 1,16]; 0,0953	0,58 [0,29; 1,10]; 0,0953	-0,20 [-0,42; 0,03]; 0,0953
BRCA-Mutationstyp (p=0,0391)							
BRCA1	28	11 (39,3)	14	2 (14,3)	3,88 [0,84; 28,12]; 0,0849	2,75 [0,89; 16,23]; 0,0849	0,25 [-0,04; 0,48]; 0,0849
BRCA2	56	16 (28,6)	43	17 (39,5)	0,61 [0,26; 1,42]; 0,2523	0,72 [0,41; 1,27]; 0,2523	-0,11 [-0,30; 0,08]; 0,2523
EORTC QLQ-PAN26: Mundtrockenheit							
ECOG-PS (p=0,0252)							
0 (normale Aktivität)	62	20 (32,3)	37	4 (10,8)	**3,93 [1,33; 14,50]; 0,0118**	**2,98 [1,24; 9,67]; 0,0118**	**0,21 [0,05; 0,36]; 0,0118**
1 (einge-schränkte Aktivität)	25	7 (28,0)	21	8 (38,1)	0,63 [0,18; 2,19]; 0,4673	0,74 [0,30; 1,72]; 0,4673	-0,10 [-0,37; 0,17]; 0,4673
EORTC QLQ-PAN26: Veränderter Geschmackssinn							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0320)							
SD	43	15 (34,9)	30	6 (20,0)	2,14 [0,74; 6,81]; 0,1609	1,74 [0,81; 4,42]; 0,1609	0,15 [-0,06; 0,34]; 0,1609
PR/CR	44	16 (36,4)	28	16 (57,1)	0,43 [0,16; 1,12]; 0,0834	0,64 [0,38; 1,06]; 0,0834	-0,21 [-0,43; 0,03]; 0,0834
EORTC QLQ-PAN26: Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0013)							
SD	44	18 (40,9)	30	6 (20,0)	2,77 [0,98; 8,70]; 0,0546	2,05 [0,99; 5,10]; 0,0546	0,21 [-0,00; 0,40]; 0,0546
PR/CR	44	10 (22,7)	26	14 (53,8)	**0,25 [0,09; 0,70]; 0,0084**	**0,42 [0,21; 0,80]; 0,0084**	**-0,31 [-0,53; -0,08]; 0,0084**

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
EQ-5D VAS (MID=10)							
Krankheitsstatus (p=0,0323)							
Messbare Erkrankung	76	20 (26,3)	49	6 (12,2)	2,56 [0,99; 7,50]; 0,0517	2,15 [0,99; 5,54]; 0,0517	0,14 [-0,00; 0,27]; 0,0517
Nicht messbare Erkrankung/ NED	12	2 (16,7)	6	3 (50,0)	0,20 [0,02; 1,73]; 0,1436	0,33 [0,05; 1,51]; 0,1436	-0,33 [-0,73; 0,11]; 0,1436

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Auf möglicherweise fehlende Visiten wurde hier im Gegensatz zu den TTE-Analysen keine Rücksicht genommen, wodurch sich die Anzahlen an Patienten mit einer Verbesserung zwischen der Verbesserungsrate und der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung leicht unterscheiden können. Patienten mit einem Baseline-Wert >90 wurden als Non-Responder gewertet.

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 Profile-Likelihood; 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).

Quelle: [58].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CR: Vollständiges Ansprechen, 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, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NED: No Evidence of Disease, PR: Partielles Ansprechen, OR: Odds Ratio, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SD: Stable Disease, TTE: Time-to-Event, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus

Für das Symptom Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit einer SD auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit PR/CR zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit einer PR/CR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie

ergab sich bezüglich des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten <65 Jahre ergab sich bezüglich des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit einer SD auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit PR/CR zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit einer PR/CR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 ergaben sich bezüglich der Subgruppenmerkmale Geschlecht und BRCA-Mutationstyp in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Veränderter Geschmackssinn des EORTC QLQ-PAN26 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals bestes Ansprechen auf erste Behandlung in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer PR/CR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Krankheitsstatus in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Fatigue							
ECOG-PS (p=0,0263)							
0 (normale Aktivität)	63	22 (34,9)	NE [NE; NE]	37	12 (32,4)	NE [NE; NE]	1,00 [0,50; 2,10]; 0,9944
1 (eingeschränkte Aktivität)	25	7 (28,0)	NE [NE; NE]	21	11 (52,4)	1,9 [1,0, NE]	**0,27 [0,10; 0,69]; 0,0064**
EORTC QLQ-C30: Schmerzen							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0001)							
SD	44	13 (29,5)	NE [NE; NE]	30	1 (3,3)	NE [NE; NE]	**9,34 [1,86; 169,66]; 0,0034**
PR/CR	45	3 (6,7)	NE [NE; NE]	28	7 (25,0)	NE [NE; NE]	**0,20 [0,04; 0,72]; 0,0138**
ECOG-PS (p=0,0104)							
0 (normale Aktivität)	63	15 (23,8)	NE [NE; NE]	37	4 (10,8)	NE [NE; NE]	2,30 [0,84; 8,08]; 0,1114
1 (eingeschränkte Aktivität)	25	1 (4,0)	NE [NE; NE]	21	4 (19,0)	NE [NE; NE]	**0,13 [0,01; 0,92]; 0,0400**

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-C30: Appetitverlust							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0100)							
SD	44	9 (20,5)	NE [NE; NE]	30	2 (6,7)	NE [NE; NE]	3,08 [0,79; 20,25]; 0,1099
PR/CR	45	3 (6,7)	NE [NE; NE]	28	6 (21,4)	NE [NE; NE]	**0,25 [0,05; 0,95]; 0,0426**
EORTC QLQ-C30: Verstopfung							
Alter (p=0,0460)							
<65 Jahre	61	13 (21,3)	NE [NE; NE]	47	3 (6,4)	NE [NE; NE]	2,97 [0,95; 12,99]; 0,0611
≥65 Jahre	28	5 (17,9)	NE [NE; NE]	11	3 (27,3)	NE [NE; NE]	0,41 [0,10; 2,01]; 0,2477
EORTC QLQ-C30: Diarrhö							
Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung: (p=0,0424)							
≤6 Monate	60	17 (28,3)	NE [NE; NE]	37	6 (16,2)	NE [NE; NE]	1,78 [0,74; 4,93]; 0,2064
>6 Monate	29	5 (17,2)	NE [NE; NE]	20	6 (30,0)	NE [NE; NE]	0,38 [0,11; 1,26]; 0,1113
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0024)							
SD	44	15 (34,1)	NE [NE; NE]	30	3 (10,0)	NE [NE; NE]	**3,45 [1,14; 14,91]; 0,0269**
PR/CR	45	7 (15,6)	NE [NE; NE]	27	9 (33,3)	NE [NE; NE]	**0,35 [0,12; 0,94]; 0,0371**
ECOG-PS (p=0,0152)							
0 (normale Aktivität)	63	19 (30,2)	NE [NE; NE]	36	6 (16,7)	NE [NE; NE]	1,87 [0,79; 5,13]; 0,1609
1 (eingeschränk-te Aktivität)	25	3 (12,0)	NE [NE; NE]	21	6 (28,6)	NE [NE; NE]	**0,26 [0,05; 0,98]; 0,0473**
EORTC QLQ-PAN26: Veränderter Geschmackssinn							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0180)							
SD	43	15 (34,9)	NE [NE; NE]	30	6 (20,0)	NE [NE; NE]	1,71 [0,69; 4,79]; 0,2517
PR/CR	44	14 (31,8)	NE [NE; NE]	28	15 (53,6)	1,9 [1,0; NE]	**0,42 [0,20; 0,88]; 0,0212**

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-PAN26: Verdauungsstörung							
Alter (p=0,0461)							
<65 Jahre	61	16 (26,2)	NE [NE; NE]	47	9 (19,1)	NE [NE; NE]	1,25 [0,56; 2,95]; 0,5949
≥65 Jahre	27	3 (11,1)	NE [NE; NE]	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	**0,22 [0,04; 0,996] 0,0495**
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0116)							
SD	44	11 (25,0)	NE [NE; NE]	30	3 (10,0)	NE [NE; NE]	2,51 [0,78; 11,10]; 0,1275
PR/CR	44	8 (18,2)	NE [NE; NE]	28	10 (35,7)	NE [NE; NE]	**0,37 [0,14; 0,94]; 0,0364**
EORTC QLQ-PAN26: Muskelschwäche an Armen und Beinen							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0182)							
SD	44	15 (34,1)	NE [NE; NE]	30	4 (13,3)	NE [NE; NE]	2,34 [0,85; 8,20]; 0,1053
PR/CR	44	11 (25,0)	NE [NE; NE]	28	10 (35,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,19; 1,12]; 0,0861
EORTC QLQ-PAN26: Mundtrockenheit							
ECOG-PS (p=0,0042)							
0 (normale Aktivität)	62	19 (30,6)	NE [NE; NE]	37	3 (8,1)	NE [NE; NE]	**4,23 [1,44; 18,02]; 0,0065**
1 (einge-schränkte Aktivität)	25	5 (20,0)	NE [NE; NE]	21	7 (33,3)	NE [NE; NE]	0,42 [0,12; 1,34]; 0,1412
EORTC QLQ-PAN26: Zukunftssorgen							
BRCA-Mutationstyp (p=0,0217)							
BRCA1	28	13 (46,4)	8,3 [2,8, NE]	13	1 (7,7)	NE [NE; NE]	**5,80 [1,15; 105,47]; 0,0299**
BRCA2	55	17 (30,9)	NE [NE; NE]	43	14 (32,6)	NE [NE; NE]	0,74 [0,36; 1,55]; 0,4222
EORTC QLQ-PAN26: Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0045)							
SD	44	16 (36,4)	NE [NE; NE]	30	5 (16,7)	NE [NE; NE]	2,26 [0,89; 6,93]; 0,0897
PR/CR	44	9 (20,5)	NE [NE; NE]	26	11 (42,3)	2,9 [1,2, NE]	**0,35 [0,14; 0,85]; 0,0207**
EQ-5D VAS (MID=10)							

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Krankheitsstatus (p=0,0084)							
Messbare Erkrankung	76	19 (25,0)	NE [NE; NE]	49	5 (10,2)	NE [NE; NE]	2,26 [0,90; 6,85]; 0,0832
Nicht messbare Erkrankung/ NED	12	1 (8,3)	NE [NE; NE]	6	3 (50,0)	8,3 [0,9, 8,3]	**0,11 [0,01; 0,85]; 0,0340**

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CR: Vollständiges Ansprechen, 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, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: No Evidence of Disease, PR: Partielles Ansprechen, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SD: Stable Disease, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich des Symptoms Fatigue des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem CR oder PR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für das Subgruppenmerkmal bestes Ansprechen auf erste Behandlung zeigte sich mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö sowohl bei keinem anderen Endpunkt als auch bei keiner anderen Analysemethode dieses Symptoms (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, Verbesserungsrate, Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM) eine weitere Effektmodifikation. Es besteht keine gesicherte medizinische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Des Weiteren wird aufgrund der geringen Ereigniszahl und der Problematik des multiplen Testens insgesamt von einem Zufallsbefund ausgegangen. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem CR oder PR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Alter in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit einem CR oder PR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für das Subgruppenmerkmal bestes Ansprechen auf erste Behandlung zeigte sich mit Ausnahme des Symptoms Schmerzen sowohl bei keinem anderen Endpunkt als auch bei keiner anderen Analysemethode dieses Symptoms (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, Verbesserungsrate, Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM) eine weitere Effektmodifikation. Es besteht keine gesicherte medizinische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Des Weiteren wird aufgrund der geringen Ereigniszahl und der Problematik des multiplen Testens insgesamt von einem Zufallsbefund ausgegangen. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem CR oder PR ergab sich bezüglich des Symptoms veränderter Geschmackssinn EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit einer PR/CR ergab sich bezüglich des Symptoms Verdauungsstörung des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Symptom Muskelschwäche an Armen und Beinen des EORTC QLQ-PAN26 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals bestes Ansprechen auf erste Behandlung in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich des Symptoms Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer gBRCA1-Mutation ergab sich bezüglich des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit einer gBRCA2-Mutation zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer PR/CR auf die vorangegangene Erstlinien-Chemotherapie ergab sich bezüglich des Symptoms Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten des EORTC QLQ-PAN26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit SD zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einer nicht messbaren Erkrankung/NED ergab sich bezüglich der EQ-5D VAS (MID 10 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit einer messbaren Erkrankung zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete Morbidität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30: Schmerzen							
Region (p=0,0123)							
Nordamerika	18	10,2 (15,27)	1,76 (2,75)	9	11,1 (22,05)	25,67 (4,71)	**-23,92 [-35,12; -12,71] 0,0002** **-1,85 [-2,82; -0,89] 0,0002**
Europa	46	16,3 (17,03)	7,88 (2,60)	36	15,3 (21,22)	1,65 (3,12)	6,23 [-1,87; 14,34] 0,1295
Rest der Welt	20	20,8 (24,71)	8,88 (5,80)	9	14,8 (13,03)	16,24 (10,82)	-7,37 [-33,14; 18,41] 0,5565
BRCA-Mutationstyp (p=0,0197)							
BRCA1	27	16,0 (18,19)	4,85 (3,27)	12	18,1 (15,01)	16,68 (6,14)	-11,83 [-25,92; 2,26] 0,0972
BRCA2	53	17,0 (19,74)	6,97 (2,68)	41	13,8 (21,38)	4,53 (3,19)	2,44 [-5,86; 10,75] 0,5595
EORTC QLQ-C30: Verstopfung							
Alter (p=0,0067)							
<65 Jahre	57	12,3 (19,55)	1,10 (2,11)	43	10,1 (21,25)	3,18 (2,72)	-2,08 [-8,93; 4,77] 0,5465
≥65 Jahre	27	18,5 (29,72)	4,13 (3,71)	11	15,2 (22,92)	-13,43 (6,90)	**17,56 [0,34; 34,78] 0,0461** 0,84 [0,12; 1,57] 0,0232
EORTC QLQ-C30: Diarrhö							
Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung (p=0,0118)							
≤6 Monate	57	19,9 (28,07)	-7,13 (2,00)	35	10,5 (17,66)	-4,42 (2,71)	-2,71 [-9,51; 4,10] 0,4312
>6 Monate	27	12,3 (18,83)	3,70 (2,96)	18	14,8 (26,13)	-10,52 (4,03)	**14,22 [4,14; 24,30] 0,0068** **0,87 [0,24; 1,50] 0,0064**
EORTC QLQ-PAN26: Veränderte Stuhlgewohnheiten							
Geschlecht (p=0,0083)							
Männlich	50	18,7 (24,66)	-1,22 (2,16)	28	17,3 (19,50)	-3,10 (3,00)	1,88 [-5,49; 9,25] 0,6131

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
Weiblich	37	27,5 (27,84)	-2,89 (2,49)	29	24,7 (31,38)	-13,89 (2,93)	**11,00 [3,32; 18,69] 0,0058** **0,71 [0,204; 1,21] 0,0058**
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0329)							
SD	43	27,5 (28,84)	-1,10 (2,08)	30	17,2 (24,95)	-11,82 (2,64)	**10,72 [3,97; 17,47] 0,0023** **0,76 [0,28; 1,24] 0,0021**
PR/CR	44	17,4 (22,72)	-3,67 (2,42)	27	25,3 (27,49)	-3,90 (3,24)	0,23 [-7,87; 8,32] 0,9552
EORTC QLQ-PAN26: Blähgefühl							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0494)							
SD	43	20,9 (25,22)	7,67 (2,57)	30	10,0 (17,83)	1,60 (3,18)	6,07 [-2,19; 14,33] 0,1471
PR/CR	44	18,2 (27,33)	-0,90 (2,51)	27	18,5 (29,72)	3,71 (3,35)	-4,61 [-12,99; 3,77] 0,2758
EORTC QLQ-PAN26: Flatulenz							
***Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung** (p=**0,0332**)*							
≤6 Monate	58	30,5 (32,01)	1,24 (2,26)	38	27,2 (30,86)	-3,70 (2,88)	4,93 [-2,34; 12,21] 0,1814
>6 Monate	29	23,0 (23,74)	-3,57 (3,42)	19	33,3 (33,33)	-0,01 (4,45)	-3,56 [-14,95; 7,84] 0,5320
EORTC QLQ-PAN26: Mundtrockenheit							
ECOG-PS (p=0,0235)							
0 (normale Aktivität)	61	24,6 (30,97)	-4,02 (1,68)	36	12,0 (25,39)	-2,92 (2,27)	-1,11 [-6,77; 4,55] 0,6984
1 (eingeschränk-te Aktivität)	25	33,3 (30,43)	2,44 (4,70)	21	22,2 (28,54)	-10,08 (5,58)	12,52 [-2,31; 27,34] 0,0958
EORTC QLQ-PAN26: Zukunftssorgen							
BRCA-Mutationstyp (p=0,0353)							
BRCA1	27	54,3 (35,98)	-11,03 (3,83)	13	59,0 (33,76)	-8,70 (6,19)	-2,33 [-17,07; 12,40] 0,7505
BRCA2	55	53,9 (37,12)	-4,54 (2,52)	42	48,4 (32,26)	-15,36 (2,98)	**10,82 [3,06; 18,57] 0,0068** 0,57 [0,16; 0,976] 0,0068

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung.

b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch eine MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix.

c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben.

Quelle: [58].

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PR: Partielles Ansprechen, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SD: Stable Disease, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, vs.: Versus

Für Patienten aus Nordamerika ergab sich bezüglich des Symptoms Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten aus Europa und Rest der Welt zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für das Symptom Schmerzen des EORTC QLQ-C30 ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals BRCA-Mutationstyp in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib, jedoch überschritt die Grenze des unteren Konfidenzintervalls der SMD die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht und somit lag gemäß des Methodenpapiers des IQWiG keine klinische Relevanz vor [5]. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Subgruppenmerkmal Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung ergab sich für Patienten >6 Monate bezüglich des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten ≤6 Monate zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für weibliche Patienten ergab sich bezüglich des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC PAN-26 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für männliche Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit SD ergab sich bezüglich des Symptoms veränderte Stuhlgewohnheiten des EORTC PAN-26 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit PR/CR zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Symptome Blähgefühl und Flatulenz des EORTC QLQ-PAN26 ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals bestes Ansprechen auf erste Behandlung in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für das Symptom Mundtrockenheit des EORTC QLQ-PAN26 ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals ECOG-PS in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit BRCA2 ergab sich bezüglich des Symptoms Zukunftssorgen des EORTC PAN-26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib, jedoch überschritt die Grenze des unteren Konfidenzintervalls der SMD die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht und somit lag gemäß des Methodenpapiers des IQWiG keine klinische Relevanz vor [5]. Für männliche Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Subgruppenanalyse der EQ-5D VAS zeigten sich keine potenziellen Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5 Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, -PAN26

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-C30: Physische Funktion							
Alter (p=0,0370)							
<65 Jahre	61	10 (16,4)	NE [NE; NE]	47	9 (19,1)	NE [NE; NE]	0,76 [0,31; 1,91]; 0,5510
≥65 Jahre	28	12 (42,9)	NE [NE; NE]	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	**5,65 [1,11; 102,84]; 0,0343**
Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung (p=0,0231)							
≤6 Monate	60	20 (33,3)	NE [NE; NE]	38	6 (15,8)	NE [NE; NE]	2,28 [0,97; 6,22]; 0,0598
>6 Monate	29	2 (6,9)	NE [NE; NE]	20	4 (20,0)	NE [NE; NE]	0,26 [0,04; 1,36]; 0,1106
EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion							
Geografische Region (p=0,0302)							
Europa	48	13 (27,1)	NE [NE; NE]	38	7 (18,4)	NE [NE; NE]	1,53 [0,63; 4,07]; 0,3564
Nordamerika	20	3 (15,0)	NE [NE; NE]	10	5 (50,0)	7,5 [1,0; 12,0]	**0,17 [0,03; 0,69]; 0,0141**
Rest der Welt	21	7 (33,3)	NE [NE; NE]	10	2 (20,0)	5,7 [1,9; NE]	1,36 [0,33; 9,15]; 0,6945
ECOG-PS (p=0,0091)							
0 (normale Aktivität)	63	11 (17,5)	NE [NE; NE]	37	12 (32,4)	12,0 [3,7; NE]	0,50 [0,22; 1,15]; 0,1032
1 (eingeschränkte Aktivität)	25	11 (44,0)	14,0 [1,9; NE]	21	2 (9,5)	NE [NE; NE]	**3,93 [1,05; 25,47]; 0,0418**
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion							
ECOG-PS (p=0,0202)							
0 (normale Aktivität)	63	13 (20,6)	16,6 [12,2; NE]	37	14 (37,8)	8,3 [3,1; NE]	**0,41 [0,19; 0,88]; 0,0229**
1 (eingeschränkte Aktivität)	25	11 (44,0)	7,4 [2,8; NE]	21	4 (19,0)	NE [NE; NE]	1,95 [0,66; 7,05]; 0,2328

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Datenstand: 15.01.2019. Analysepopulation: FAS (ITT). a: Kaplan-Meier Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [58]. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus							

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des Subgruppenmerkmals Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung ergab sich für die Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Nordamerika ergab sich bezüglich der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. In den anderen Subgruppen des Subgruppenmerkmals geografische Region zeigten sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 ergab sich bezüglich der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit ECOG-PS von 0 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserungsrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**		
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert[c]**	**RR [95%-KI]; p-Wert[c]**	**RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus							
Alter (p=0,0312)							
<65 Jahre	61	22 (36,1)	47	9 (19,1)	2,38 [0,997; 6,07]; 0,0507	1,88 [0,998; 3,96]; 0,0507	0,17 [-0,00; 0,33]; 0,0507
≥65 Jahre	28	4 (14,3)	11	4 (36,4)	0,29 [0,05; 1,51]; 0,1387	0,39 [0,11; 1,40]; 0,1387	-0,22 [-0,54; 0,07]; 0,1387
Ethnische Herkunft (p=0,0465)							
Kaukasisch	81	22 (27,2)	55	10 (18,2)	1,64 [0,73; 3,87]; 0,2351	1,49 [0,77; 2,90]; 0,2138	0,09 [-0,06; 0,23]; 0,2205
Andere	8	4 (50,0)	3	3 (100,0)	0,14 [0,00; 2,17]; 0,1758	0,50 [0,25; 0,9998]; 0,0728	NC [NC; NC]; NC
EORTC QLQ-C30: Physische Funktion							
Alter (p=0,0278)							
<65 Jahre	61	17 (27,9)	47	8 (17,0)	1,88 [0,75; 5,06]; 0,1803	1,64 [0,80; 3,71]; 0,1803	0,11 [-0,05; 0,26]; 0,1803
≥65 Jahre	28	3 (10,7)	11	4 (36,4)	0,21 [0,03; 1,16]; 0,0728	0,29 [0,07; 1,13]; 0,0728	-0,26 [-0,57; 0,02]; 0,0728
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion							
Alter (p=0,0013)							
<65 Jahre	61	23 (37,7)	47	11 (23,4)	1,98 [0,86; 4,77]; 0,1095	1,61 [0,90; 3,12]; 0,1095	0,14 [-0,03; 0,31]; 0,1095
≥65 Jahre	28	3 (10,7)	11	6 (54,5)	**0,10 [0,02; 0,50]; 0,0049**	**0,20 [0,05; 0,60]; 0,0049**	**-0,44 [-0,72; -0,13]; 0,0049**

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo		
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	OR [95%-KI]; p-Wert[c]	RR [95%-KI]; p-Wert[c]	RD [95%-KI]; p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion							
Geschlecht (p=0,0346)							
Männlich	52	15 (28,8)	28	15 (53,6)	**0,35 [0,13; 0,91]; 0,0302**	**0,54 [0,30; 0,94]; 0,0302**	**-0,25 [-0,46; -0,02]; 0,0302**
Weiblich	37	15 (40,5)	30	9 (30,0)	1,59 [0,58; 4,53]; 0,3691	1,35 [0,70; 2,81]; 0,3691	0,11 [-0,13; 0,33]; 0,3691

Datenstand: 15.01.2019.

Analysepopulation: FAS (ITT).

a: Anzahl an Patienten in der Analyse.

b: Anzahl an Patienten mit Ereignis. Auf möglicherweise fehlende Visiten wurde hier im Gegensatz zu den TTE-Analysen keine Rücksicht genommen, wodurch sich die Anzahlen an Patienten mit einer Verbesserung zwischen der Verbesserungsrate und der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung leicht unterscheiden können. Patienten mit einem Baseline-Wert >90 wurden als Non-Responder gewertet.

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 Profile-Likelihood; 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).

Quelle: [58].

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TTE: Time-to-Event, vs.: Versus

Für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich der Subgruppenmerkmale Alter und ethnische Herkunft in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Alter in keiner der Subgruppen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für männliche Patienten ergab sich bezüglich der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für

weibliche Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus							
Ethnische Herkunft (p=0,0124)							
Kaukasisch	81	20 (24,7)	NE [NE; NE]	55	8 (14,5)	NE [NE; NE]	1,40 [0,63; 3,40]; 0,4225
Andere	8	4 (50,0)	4,7 [1,9; NE]	3	3 (100)	1,0 [1,0; 1,9]	**0,13 [0,03; 0,67]; 0,0182**
EORTC QLQ-C30: Physische Funktion							
Alter (p=0,0385)							
<65 Jahre	61	14 (23,0)	NE [NE; NE]	47	7 (14,9)	NE [NE; NE]	1,29 [0,53; 3,43]; 0,5813
≥65 Jahre	28	3 (10,7)	NE [NE; NE]	11	4 (36,4)	NE [NE; NE]	**0,20 [0,04, 0,93]; 0,0401**
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion							
Alter (p=0,0016)							
<65 Jahre	61	21 (34,4)	NE [NE; NE]	47	10 (21,3)	NE [NE; NE]	1,59 [0,77; 3,53]; 0,2183
≥65 Jahre	28	2 (7,1)	NE [NE; NE]	11	5 (45,5)	2,8 [1,0; NE]	**0,10 [0,01, 0,47]; 0,0036**
EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion							
ECOG-PS (p=0,0146)							
0 (normale Aktivität)	63	16 (25,4)	NE [NE; NE]	37	2 (5,4)	NE [NE; NE]	**5,05 [1,44; 31,94]; 0,0087**
1 (eingeschränk-te Aktivität)	25	4 (16,0)	NE [NE; NE]	21	5 (23,8)	NE [NE; NE]	0,51 [0,12; 1,91]; 0,3082
EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion							
Geschlecht (p=0,0218)							
Männlich	52	11 (21,2)	NE [NE; NE]	28	12 (42,9)	3,9 [1,1; NE]	**0,34 [0,15; 0,78]; 0,0116**

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Weiblich	37	14 (37,8)	NE [NE; NE]	30	8 (26,7)	NE [NE; NE]	1,36 [0,58; 3,41]; 0,4813
Vorherige Chemotherapie (p=0,0176)							
FOLFIRINOX	77	20 (26,0)	NE [NE; NE]	47	19 (40,4)	NE [NE; NE]	**0,49 [0,26; 0,93]; 0,0296**
Andere	12	5 (41,7)	NE [NE; NE]	11	1 (9,1)	NE [NE; NE]	4,98 [0,80; 95,42]; 0,0890

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, HR: Hazard Ratio, FOLFIRINOX: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan+ Oxaliplatin, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, vs.: Versus

Für Patienten mit einer anderen ethnischen Herkunft als kaukasisch ergab sich bezüglich des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für kaukasische Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 ergab sich bezüglich der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Olaparib. Für Patienten mit ECOG-PS von 1 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für männliche Patienten ergab sich bezüglich der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für weibliche Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Für Patienten mit der vorherigen Chemotherapie FOLFIRINOX ergab sich bezüglich der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit einer anderen vorherigen Chemotherapie zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittlere Veränderung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N[a]	**Ausgangs-wert MW (STD)**	**Adj. Verände-rung MW (SE)**	**N[a]**	**Ausgangs-wert MW (STD)**	**Adj. Verände-rung MW (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert[b]** **SMD [95%-KI] p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30: Physische Funktion							
Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung *(p=**0,0333**)*							
≤6 Monate	57	83,5 (14,53)	-4,26 (1,70)	36	85,5 (14,82)	3,66 (2,24)	**-7,92 [-13,52; -2,32] 0,0061** -0,60 [-1,03; -0,18] 0,0057
>6 Monate	27	84,7 (15,89)	2,61 (1,65)	18	81,5 (16,73)	0,19 (2,36)	2,42 [-3,45; 8,30] 0,4092
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion							
Region (p=0,0486)							
Nordamerika	18	75,9 (29,27)	6,38 (4,02)	9	79,6 (23,24)	1,48 (6,46)	4,90 [-10,81; 20,61] 0,5256
Europa	46	79,3 (22,27)	-4,67 (2,58)	36	78,2 (23,17)	8,01 (3,12)	**-12,68 [-20,78; -4,58] 0,0026** **-0,70 [-1,15; -0,25] 0,0024**
Rest der Welt	20	75,8 (30,81)	-5,95 (4,43)	9	83,3 (25,00)	0,22 (8,14)	-6,18 [-25,34; 12,99] 0,5141

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion							
ECOG-PS (p=0,0284)							
0 (normale Aktivität)	59	82,8 (19,57)	0,75 (1,87)	35	91,0 (15,31)	-1,62 (2,64)	2,36 [-4,15; 8,88] 0,4731
1 (eingeschränk-te Aktivität)	24	83,3 (21,42)	-3,48 (3,21)	19	82,5 (23,88)	3,37 (3,93)	-6,86 [-17,16; 3,44] 0,1851
Region (p=0,0129)							
Nordamerika	18	81,5 (22,06)	1,82 (3,59)	9	85,2 (22,74)	-5,29 (5,48)	7,11 [-6,39; 20,60] 0,2883
Europa	46	85,1 (18,67)	-0,85 (1,92)	36	89,8 (17,03)	1,79 (2,32)	-2,64 [-8,69; 3,41] 0,3874
Rest der Welt	20	80,0 (21,36)	-6,19 (4,74)	9	83,3 (23,57)	2,32 (8,10)	-8,51 [-27,94; 10,92] 0,3739
EORTC QLQ-PAN26: Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung							
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0142)							
SD	43	75,2 (28,95)	-6,58 (2,90)	30	85,6 (26,53)	4,29 (3,82)	**-10,87 [-20,54; -1,20] 0,0281** -0,54 [-1,02; -0,07] 0,0251
PR/CR	44	77,7 (31,94)	6,55 (3,52)	26	74,4 (25,05)	-0,59 (4,71)	7,14 [-4,60; 18,88] 0,2291
EORTC QLQ-PAN26: Sexualität							
Geschlecht (p=0,0417)							
Männlich	50	75,7 (23,86)	1,29 (2,67)	27	60,5 (30,01)	3,67 (3,87)	-2,38 [-11,87; 7,11] 0,6190
Weiblich	30	48,9 (42,65)	-4,49 (3,09)	26	66,7 (33,99)	13,76 (3,43)	**-18,25 [-27,61; -8,89] 0,0003** **-1,05 [-1,61; -0,49] 0,0003**

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	N[a]	Ausgangs-wert MW (STD)	Adj. Verände-rung MW (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert[b] SMD [95%-KI] p-Wert[c]

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: FAS (ITT).
a: Anzahl an Patienten mit einer Baseline- und mindestens einer post-Baseline-Messung.
b: Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgte durch eine MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix.
c: Im Falle einer statistisch signifikanten MWD wird zusätzlich die SMD (Hedges' g) angegeben.
Quelle: [58].
CR: Vollständiges Ansprechen, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PR: Partielles Ansprechen, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SD: Stable Disease, SE: Standardfehler, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, STD: Standardabweichung, vs.: Versus

Für das Subgruppenmerkmal Dauer der ersten Behandlung bis Randomisierung ergab sich für Patienten ≤6 Monate bezüglich der Funktionsskala Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib, jedoch unterschritt die Grenze des oberen Konfidenzintervalls der SMD die Irrelevanzschwelle von -0,2 nicht und somit lag gemäß des Methodenpapiers des IQWiG keine klinische Relevanz vor [5]. Für Patienten >6 Monate zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Europa ergab sich bezüglich der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten aus Nordamerika und Rest der Welt zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich bezüglich der Subgruppenmerkmale ECOG-PS und Region in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Daher wurden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit SD ergab sich bezüglich der Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung des EORTC PAN-26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib, jedoch unterschritt die Grenze des oberen Konfidenzintervalls der SMD die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht und somit lag gemäß des Methodenpapiers des IQWiG keine klinische Relevanz vor [5]. Für Patienten mit PR/CR zeigte sich dagegen kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für weibliche Patienten ergab sich bezüglich der Funktionsskala Sexualität des EORTC PAN-26 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für männliche Patienten zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Gesamtrate UE							
Krankheitsstatus (p=0,0010)							
Messbare Erkrankung	76	76 (100,0)	0,1 [0,1; 0,3]	52	49 (94,2)	0,3 [0,1; 0,3]	1,35 [0,94; 1,95] 0,1038
Nicht messbare Erkrankung/ NED	14	11 (78,6)	0,3 [0,1; 4,7]	5	5 (100,0)	0,0 [0,0; 0,3]	**0,15 [0,05; 0,48] 0,0027**
Gesamtrate nicht-schwere UE							
Region (p=0,0375)							
Nordamerika	22	9 (40,9)	NE [NE; NE]	12	8 (66,7)	0,3 [0,0, NE]	0,41 [0,16; 1,09]; 0,0735
Europa	49	27 (55,1)	2,8 [0,5; NE]	38	29 (76,3)	0,4 [0,1;1,0]	**0,54 [0,32; 0,92]; 0,0238**
Rest der Welt	20	15 (75,0)	0,2 [0,1;0,6]	10	5 (50,0)	NE [NE; NE]	1,96 [0,76; 6,04]; 0,1705
Gesamtrate schwere UE							
Region (p=0,0321)							
Nordamerika	22	13 (59,1)	6,7 [2,7; 15,6]	12	4 (33,3)	12,9 [0,2; 12,9]	1,33 [0,47; 4,76]; 0,6092
Europa	49	19 (38,8)	11,9 [5,6; NE]	38	6 (15,8)	19,4 [19,4; NE]	2,35 [0,99; 6,45]; 0,0533
Rest der Welt	20	4 (20,0)	NE [NE; NE]	10	4 (40,0)	5,9 [1,0; 5,9]	0,23 [0,05; 1,01]; 0,0521

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	Olaparib			Placebo			Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo
	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
Datenstand: 15.01.2019. Analysepopulation: Safety-Analysis-Set. a: Kaplan-Meier Methode. b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode. Quelle: [58]. HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, NED: No Evidence of Disease, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: Versus							

Für Patienten mit einer nicht messbaren Erkrankung/NED ergab sich bezüglich der Gesamtrate der UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten mit einer messbaren Erkrankung zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus Europa ergab sich bezüglich der Gesamtrate nicht-schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib. Für Patienten aus Nordamerika zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das Subgruppenmerkmal Region ergab sich bezüglich der Gesamtrate der UE mit CTCAE-Grad ≥3 in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
PT: Übelkeit							
Art der vorherigen Chemotherapie (p=0,0474)							
Doublette	15	5 (33,3)	9,2 [0,6; 9,2]	10	5 (50,0)	4,1 [0,3; NE]	0,63 [0,18; 2,28] 0,4735
Triplett	73	35 (47,9)	10,8 [1,1; NE]	45	9 (20,0)	NE [NE; NE]	**2,77 [1,39; 6,15] 0,0031**

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse, vs.: Versus

Für Patienten mit einem Triplett als vorherige Chemotherapie ergab sich bezüglich des PT Übelkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit einer Doublette zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POLO-Studie Endpunkt Subgruppe	**Olaparib**			**Placebo**			**Behandlungs-effekt Olaparib vs. Placebo**
	N	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
PT: Übelkeit							
Art der vorherigen Chemotherapie (p=0,0326)							
Doublette	15	5 (33,3)	9,2 [0,6; 9,2]	10	5 (50,0)	4,1 [0,3; NE]	0,63 [0,18; 2,27]; 0,4697
Triplett	73	35 (47,9)	10,8 [1,1; NE]	45	8 (17,8)	NE [NE; NE]	**3,16 [1,54; 7,34]; 0,0012**
Bestes Ansprechen auf erste Behandlung (p=0,0462)							
SD	45	23 (51,1)	4,6 [0,6; NE]	30	4 (13,3)	NE [NE; NE]	**4,85 [1,86; 16,57]; 0,0006**
PR/CR	46	18 (39,1)	10,8 [6,9; NE]	30	9 (30,0)	10,7 [3,9; NE]	1,32 [0,60; 3,08]; 0,4975
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
BRCA-Mutationstyp (p=0,0166)							
BRCA1	28	15 (53,6)	1,8 [0,5; NE]	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]	**11,32 [2,29; 204,77]; 0,0009**
BRCA2	59	11 (18,6)	NE [NE; NE]	44	7 (15,9)	NE [NE; NE]	1,15 [0,45; 3,12]; 0,7736

Datenstand: 15.01.2019.
Analysepopulation: Safety-Analysis-Set.
a: Kaplan-Meier Methode.
b: Analyse mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, sowie unter Anwendung der Efron-Methode.
Quelle: [58].
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, PT: Bevorzugter Begriff, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse, vs.: Versus

Für den PT Übelkeit der Kategorie nicht-schwere UE ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals Art der vorherigen Chemotherapie für Patienten mit Triplett ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit Doublette zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Bezüglich des Subgruppenmerkmals bestes Ansprechen auf erste Behandlung ergab sich für Patienten mit SD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit PR/CR

zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen der Kategorie nicht-schwere UE ergab sich bezüglich des Subgruppenmerkmals BRCA-Mutationstyp für Patienten mit BRCA1 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib. Für Patienten mit BRCA2 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

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).

POLO-Studie (D081FC00001)

A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-Based Chemotherapy

Quellen:

- Klinischer Studienbericht [7]
- Studienpublikationen [53, 54]
- Studienregistereinträge [55-57]
- Zusatzauswertungen [58]

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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: 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 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Der Nachweis sowie die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage der POLO-Studie. 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, sodass sich bei konsistenten Ergebnissen aus den vorgelegten Nachweisen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Eine hohe Datenqualität und −validität der erhobenen Patientendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring, Audits und durch die Involvierung eines externen, unabhängigen Datenüberwachungskomitees gewährleistet. Die Studie wurde mit verdeckter Gruppenzuteilung randomisiert, sodass weder die Patienten noch sämtliches Studienpersonal wussten, welchem Behandlungsarm die Patienten zugeordnet waren. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). 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. Für die primäre Analyse des PFS wurde ein Progress durch ein BICR nach klar definierten Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) beurteilt und somit ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung festgestellt. Weitere Verzerrungsaspekte lagen nicht vor, sodass der Endpunkt PFS für die Ableitung des Zusatznutzens ohne Einschränkungen verwendet werden konnte. Im Rahmen der POLO-Studie wurde zusätzlich das PFS2 erhoben. Die Beurteilung des PFS2 wurde anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiologischer Verfahren oder anhand der Symptomatik) bewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Eine mögliche Auswirkung von Olaparib auf die Ergebnisse des Gesamtüberlebens, PFS2 und TSST im Placebo-Arm ist durch die Möglichkeit eines Wechsels zu Olaparib nach Progression zwar nicht auszuschließen, wurde aber als vernachlässigbar eingestuft.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studienarmen jeweils bei den Studienvisiten vor der Durchführung jeglicher anderer Studienuntersuchungen durch die Patienten direkt berichtet und mittels validierter Messinstrumente (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS) erfasst. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Bei den Endpunkten zur Sicherheit ist die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Olaparib-Arm 6,51 Monate und im Placebo-Arm 4,70 Monate. Es ist davon auszugehen, dass ein naiver Vergleich anhand der RR, OR und RD somit stark zuungunsten von Olaparib verzerrt ist. Um der Verzerrung aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten methodisch zu begegnen, wurden für die Ableitung des Zusatznutzens Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, generell kritisch zu beurteilen ist und für die POLO-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen, wurden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA und dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG [5]. 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. In manchen Fällen wurden jedoch Post-hoc-Analysen, insbesondere Subgruppenanalysen, aufgrund von definierten Mindestgrenzen für die Anzahl an Ereignissen für eine Analyse nicht durchgeführt.

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.

Hintergrund

Die Prognose von Patienten mit einem Pankreaskarzinom ist äußerst ungünstig. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate liegt insgesamt bei nur 8% für beide Geschlechter [59]. Eine Hauptursache hierfür ist die häufig sehr späte Diagnosestellung, sodass keine kurative Behandlung des Tumors mehr möglich ist: 51% der Patienten werden im metastasierten

Stadium diagnostiziert [59]. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 3,3% im metastasierten Stadium deutlich niedriger als für das gesamte Pankreaskarzinom und spiegelt die Aggressivität und Schwere der Erkrankung wider [64].

Wie in Modul 3 A des vorliegenden Dossiers ausführlich beschrieben, erfolgt die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit palliativer Intention [8, 11, 16]. Für Patienten mit einem gBRCA-mutierten Adenokarzinom des Pankreas liegen derzeit noch keine spezifischen Therapieoptionen vor. Das Anwendungsgebiet von Olaparib setzt voraus, dass die Patienten eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie vor Einleitung der Erhaltungstherapie erhalten [1]. FOLFIRINOX gilt derzeit als das wirksamste Platin-haltige Regime, das die Patienten im Anwendungsgebiet erhalten können. Gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie führt FOLFIRINOX zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [8]. Allerdings liegt selbst bei dieser Therapieoption das mediane Gesamtüberleben bei unter einem Jahr [26, 65, 66].

Wenn mittels Chemotherapie eine Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, stellt die Erhaltung dieses Zustandes und somit eine Verlängerung des PFS bei erhaltener Lebensqualität eines der Hauptziele der Erhaltungstherapie dar, da die Progression der Erkrankung mit physischen und psychischen Belastungen für die Patienten verbunden ist. Das Tumorwachstum und die Streuung in benachbarte oder weiter entfernte Organe führen zu einer Verschlechterung und Verstärkung der bereits bestehenden Symptome. Neben Symptomen die typisch für eine nicht-heilbare Krebserkrankung sind (z. B. Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen und intestinale Obstruktionen [10]), wird der Alltag der Patienten auch stark durch die krankheitsspezifische Symptomatik beeinträchtigt, z. B. durch Oberbauch- und Rückenschmerzen, hepatische und weitere gastrointestinale Symptome [11, 12, 14]. Hinzu kommt eine gesteigerte Angst der Patienten durch die lebensbedrohliche Situation, da die Leitlinien derzeit wenige Therapieempfehlungen nach Erstlinienprogress aussprechen und die Akkumulation von Toxizität im Rahmen weiterer Therapielinien, vor allem bei chemotherapeutischer Behandlung, wie von den Leitlinien empfohlen, ein verbleibendes Risiko darstellt [8, 11, 16]. Zweitlinien- und weitere Folgetherapien sind aufgrund des aggressiven Tumorwachstums, Versterben der Patienten und der eingeschränkten Leistungsfähigkeit nur bei ca. 40% der Patienten möglich [65] und durch Toxizitäten und ein geringeres Tumoransprechen als bei therapienaiven Patienten bei zunehmender Tumorresistenz gekennzeichnet. Somit kommt einer wirksamen und verträglichen Erhaltungstherapie bei dieser ausgesprochen aggressiven Tumorerkrankung eine zentrale Bedeutung zu. In einer noch nicht voll publizierten Phase-II-Studie (Prodige 35-PANOPTIMOX) war eine Erhaltungstherapie mit LV5FU2 nach 4 Monaten FOLFIRINOX und anschließender Reeskalation einer 6-monatigen Therapie mit FOLFIRINOX vergleichbar, aber ohne Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte wie des Gesamtüberlebens und PFS. Somit stellt eine effektive Erhaltungstherapie nach dem derzeitigen Standard FOLFIRINOX eine zentrale Strategie für zukünftige Therapieansätze dar.

Mit der Zulassung von Olaparib als Erhaltungstherapie steht den Patienten der Zielpopulation nun eine zielgerichtete, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, die

eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglicht und somit die essenziellen Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. Die Behandlung mit Olaparib ermöglicht den Patienten nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Erstlinien-Chemotherapie eine Aufrecherhaltung ihres Krankheitszustandes und trägt dazu bei, die Zeit bis zum Progress, sowie die damit verbundene Einleitung einer Folgetherapie, hinauszuzögern. Hierdurch wird das Zeitintervall, in dem der Patient keine weitere Verschlechterung bestehender Symptome oder Nebenwirkungen erfährt, verlängert. Dies kann dazu beitragen, dass bei Eintritt eines Fortschreitens der Erkrankung, die Patienten fit genug sind, um eine weitere Therapielinie zu erhalten.

Bewertung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau kann die in diesem Dossier dargestellte Studienpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In der Ableitung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)
  - Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)
  - Patientenberichtete Morbidität, gemessen anhand der Symptome des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 sowie der VAS des EuroQoL EQ-5D (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung)
- Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand
  - des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-PAN26 (Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung und Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung)

- Sicherheit
    - UE ungeachtet des Schweregrades (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme)
    - Schwere UE (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
    - SUE (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme)
    - UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate sowie SOC und PT)
    - UESI (MDS und AML, neue primäre Malignität, Pneumonitis)

Ergebnisse aus ergänzenden Analysen (ORR, DCR, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität (Verbesserungsrate und mittlere Veränderung zum Ausgangswert mittels einer MMRM-Analyse)) und nicht-schwerer UE (Gesamtrate sowie SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) wurden nicht für die Herleitung des Zusatznutzens von Olaparib herangezogen.

In Tabelle 4-74 werden alle für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte in der POLO-Studie aufgeführt. Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für das PFS und die TFST. Hinsichtlich der Mortalität, dem PFS2 und der TSST lag zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Bezüglich der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität sowie der Sicherheit zeigte sich kein Zusatznutzen von Olaparib gegenüber Placebo.

Tabelle 4-74: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
Mortalität						
OS	41/92 (44,6)	18,9	30/62 (48,4)	18,1	HR: 0,91 [0,56; 1,46]; 0,6833	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben						
PFS	60/92 (65,2)	7,4	44/62 (71,0)	3,8	HR: **0,53 [0,35; 0,82]; 0,0038**	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
PFS2	41/92 (44,6)	13,2	30/62 (48,4)	9,2	HR: 0,76 [0,46; 1,23]; 0,2597	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Folgetherapie						
TFST	58/92 (63,0)	8,6	46/62 (74,2)	5,7	HR: **0,50 [0,32; 0,76]; 0,0013**	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
TSST	50/92 (54,3)	13,2	39/62 (62,9)	9,2	HR: 0,68 [0,44; 1,05]; 0,0825	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenberichtete Morbidität						
EORTC QLQ-C30						Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	37/89 (41,6)	12,0	17/58 (29,3)	NE	HR: 1,36 [0,79; 2,36]; 0,2669	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/89 (32,6)	NE	23/58 (39,7)	7,4	HR: 0,62 [0,35; 1,11]; 0,1101	
Übelkeit und Erbrechen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	35/89 (39,3)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: **2,60 [1,42; 4,77]; 0,0021**	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	9/89 (10,1)	NE	9/58 (15,5)	NE	HR: 0,59 [0,23; 1,53]; 0,2789	
Schmerzen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	42/89 (47,2)	7,4	30/58 (51,7)	4,6	HR: 0,69 [0,42; 1,13]; 0,1444	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	16/89 (18,0)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 1,17 [0,51; 2,69]; 0,7061	
Dyspnoe						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/89 (22,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,54 [0,70; 3,39]; 0,1444	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	11/89 (12,4)	NE	5/58 (8,6)	NE	HR: 1,22 [0,44; 3,42]; 0,7010	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	24/89 (27,0)	NE	16/58 (27,6)	12,1	HR: 0,73 [0,38; 1,42]; 0,3512	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/89 (32,6)	15,8	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,77 [0,91; 3,45]; 0,0919	
Appetitverlust						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	28/89 (31,5)	NE	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,74 [0,89; 3,40]; 0,1031	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	12/89 (13,5)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 0,89 [0,36; 2,20]; 0,7976	
Verstopfung						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	25/89 (28,1)	NE	8/58 (13,8)	20,3	HR: 1,77 [0,87; 3,59]; 0,1124	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	18/89 (20,2)	NE	6/58 (10,3)	NE	HR: 01,59 [0,68; 3,68]; 0,2825	
Diarrhö						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	14/89 (15,7)	30,4	6/57 (10,5)	NE	HR: 1,10 [0,42; 2,90]; 0,8396	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	22/89 (24,7)	NE	12/57 (21,1)	NE	HR: 1,03 [0,51; 2,08]; 0,9353	
Finanzielle Schwierigkeiten						

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	12/89 (13,5)	37,1	6/58 (10,3)	NE	HR: 1,02 [0,37; 2,80]; 0,9710	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	16/89 (18,0)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 0,85 [0,38; 1,92]; 0,6991	
EORTC QLQ-PAN26						
Pankreatische Schmerzen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	33/88 (37,5)	13,0	23/58 (10,3)	6,0	HR: 0,70 [0,40; 1,23]; 0,2142	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	9/88 (10,2)	NE	4/58 (6,9)	NE	HR: 1,28 [0,41; 3,98]; 0,6688	
Verdauungseinschränkungen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	27/88 (30,7)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,32 [0,68; 2,58]; 0,4125	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	22/88 (25,0)	NE	15/58 (25,9)	NE	HR: 0,87 [0,45; 1,70]; 0,6868	
Veränderte Stuhlgewohnheiten						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	18/88 (20,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,43 [0,63; 3,26]; 0,3912	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/88 (33,0)	NE	19/58 (32,8)	NE	HR: 0,85 [0,47; 1,53]; 0,5847	
Hepatische Symptome						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	22,1	10/58 (17,2)	NE	HR: 0,82 [0,37; 1,84]; 0,6276	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	13/88 (14,8)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,11 [0,45; 2,75]; 0,8207	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	NE	9/57 (15,8)	NE	HR: 1,17 [0,54; 2,55]; 0,6866	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/88 (33,0)	NE	18/57 (31,6)	NE	HR: 0,89 [0,49; 1,63]; 0,7122	
Blähgefühl						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	29/88 (33,0)	15,7	18/58 (31,0)	12,1	HR: 0,91 [0,50; 1,66]; 0,7603	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	11/88 (12,5)	NE	5/58 (8,6)	NE	HR: 1,35 [0,49; 3,69]; 0,5646	
Verdauungsstörung						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	19/88 (21,6)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,03 [0,48; 2,21]; 0,9457	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	19/88 (21,6)	NE	13/58 (22,4)	NE	HR: 0,84 [0,41; 1,72]; 0,6315	
Flatulenz						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/88 (25,0)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,29 [0,63; 2,66]; 0,4826	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	27/88 (30,7)	NE	13/58 (22,4)	NE	HR: 1,17 [0,61; 2,24]; 0,6341	
Gewichtsverlust						

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	14/88 (15,9)	NE	3/58 (5,2)	NE	HR: 2,11 [0,76; 5,85]; 0,1525	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/88 (27,3)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,29 [0,65; 2,58]; 0,4633	
Muskelschwäche an Armen und Beinen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/88 (22,7)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,59 [0,73; 3,50]; 0,2452	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	26/88 (29,5)	NE	14/58 (24,1)	NE	HR: 0,97 [0,50; 1,88]; 0,9351	
Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	20/87 (23,0)	NE	8/57 (14,0)	NE	HR: 1,47 [0,68; 3,17]; 0,3254	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	28/87 (32,2)	NE	18/57 (31,6)	NE	HR: 0,84 [0,46; 1,54]; 0,5714	
Mundtrockenheit						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	13/88 (14,8)	NE	12/58 (20,7)	NE	HR: 0,55 [0,24; 1,25]; 0,1541	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/88 (27,3)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,47 [0,73; 2,94]; 0,2767	
Veränderter Geschmackssinn						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	8/87 (9,2)	NE	13/58 (5,2)	NE	HR: 1,37 [0,39; 4,82]; 0,6237	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	29/87 (33,3)	NE	21/58 (36,2)	NE	HR: 0,79 [0,45; 1,41]; 0,4271	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zukunftssorgen						Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	13/87 (14,9)	NE	5/57 (8,8)	NE	HR: 1,42 [0,54; 3,76]; 0,4772	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	33/87 (37,9)	12,8	15/57 (26,3)	16,5	HR: 1,18 [0,65; 2,16]; 0,5831	
Einschränkungen in der Planung von Aktivitäten						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/88 (25,0)	26,9	6/56 (10,7)	NE	HR: 1,78 [0,81; 3,93]; 0,1529	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	25/88 (28,4)	NE	16/56 (28,6)	NE	HR: 0,88 [0,46; 1,66]; 0,6904	
EQ-5D VAS						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID=10)	29/89 (32,6)	31,3	18/58 (31,0)	12,2	HR: 0,92 [0,51; 1,68]; 0,7864	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung (MID=10)	20/89 (22,5)	NE	8/58 (13,8)	NE	HR: 1,36 [0,62; 2,97]; 0,4418	
Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	25/89 (28,1)	34,3	19/58 (32,8)	NE	HR: 0,66 [0,35; 1,24]; 0,1985	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	24/89 (27,0)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 1,13 [0,56; 2,30]; 0,7350	
Physische Funktion						

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	22/89 (24,7)	NE	10/58 (17,2)	NE	HR: 1,36 [0,66; 2,77]; 0,4028	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	17/89 (19,1)	NE	11/58 (19,0)	NE	HR: 0,82 [0,37; 1,79]; 0,6115	
Rollenfunktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	32/89 (36,0)	19,4	16/58 (27,6)	NE	HR: 1,16 [0,64; 2,09]; 0,6314	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	23/89 (25,8)	NE	15/58 (25,9)	NE	HR: 0,90 [0,46; 1,73]; 0,7445	
Kognitive Funktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	23/89 (25,8)	NE	14/58 (24,1)	NE	HR: 0,97 [0,49; 1,89]; 0,9209	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	20/89 (22,5)	NE	7/58 (12,1)	NE	HR: 1,69 [0,77; 3,67]; 0,1880	
Emotionale Funktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	24/89 (27,0)	16,6	18/58 (31,0)	8,3	HR: 0,66 [0,35; 1,26]; 0,2044	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	21/89 (23,6)	NE	2/58 (3,4)	NE	HR: **3,50 [1,50; 8,17]; 0,0037**	
Soziale Funktion						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	26/89 (29,2)	26,9	9/58 (15,5)	NE	HR: 1,52 [0,75; 3,06]; 0,2408	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	25/89 (28,1)	NE	20/58 (34,5)	NE	HR: 0,67 [0,36; 1,24]; 0,1988	

POLO-Studie Endpunkt	**Olaparib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**Median (Monate)**	**n/N (%)**	**Median (Monate)**	**Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	
EORTC QLQ-PAN26						Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	26/88 (29,5)	NE	10/57 (17,5)	NE	HR: 1,43 [0,72; 2,84]; 0,3034	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	20/88 (22,7)	NE	12/57 (21,1)	NE	HR: 0,92 [0,45; 1,90]; 0,8233	
Sexualität						
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung	17/84 (20,2)	NE	8/56 (14,3)	NE	HR: 1,21 [0,53; 2,73]; 0,6536	
Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung	14/84 (16,7)	NE	20/56 (35,7)	NE	HR: **0,31 [0,15; 0,64]; 0,0015**	
Sicherheit						
UE	87/91 (95,6)	0,2	56/60 (93,3)	0,3	HR: 1,04 [0,75; 1,46]; 0,7996	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	36/91 (39,6)	11,9	14/60 (23,3)	19,4	HR: 1,38 [0,77; 2,48]; 0,2803	
SUE	22/91 (24,2)	38,7	9/60 (15,0)	NE	HR: 1,24 [0,58; 2,65]; 0,5815	
UE, die zum Therapieabbruch führten	5/91 (5,5)	NE	1/60 (1,7)	NE	HR: 2,29 [0,41; 12,64]; 0,3418	

POLO-Studie Endpunkt	Olaparib		Placebo		Behandlungseffekt Olaparib vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenstand: 15.01.2019. Analysepopulation: FAS (ITT) für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; Safety-Analysis-Set für Sicherheit. Verschlechterung bzw. Verbesserung: Abnahme bzw. Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 10 Punkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26, EQ-5D VAS). Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Analyse der Sicherheit: Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik berechnet. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test unter Anwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur. Quelle: [7, 58]. 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, ITT: Intention to Treat, KI: Konfidenzintervall, MID: Minimale klinisch relevante Veränderung, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NE: Nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer Module, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar.

Unter der Behandlung mit Olaparib zeigte sich zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,91 [0,56; 1,46]; p=0,6833). Das mediane Gesamtüberleben lag im Olaparib-Arm bei 18,9 Monaten im Vergleich zu 18,1 Monaten im Placebo-Arm.

So ist für den Endpunkt Gesamtüberleben bisher kein Nachweis eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils erbracht und somit der **Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur zVT **nicht belegt**.

Morbidität

Im metastasierten Stadium erhalten Patienten im Anwendungsgebiet lediglich nur eine palliative Behandlung [8, 11, 16]. Das Grundanliegen der Palliativversorgung ist die Verbesserung bzw. die Erhaltung der Lebensqualität von Patienten durch Kontrolle oder gar temporärer Linderung von erkrankungsspezifischen Symptomen [10]. Um dieses Therapieziel erreichen zu können, ist die Verlangsamung des Tumorwachstums unabdingbar. Der Strategie einer Erhaltungstherapie nach intensiver Chemotherapie kommt ein hoher Stellenwert zu, da

sie der Erholung von Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen und dem Erhalt der Lebensqualität in der Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas dient.

Patientenrelevante Endpunkte, die direkt oder indirekt die Krankheitskontrolle beschreiben, sind im Setting der Erhaltungstherapie besonders geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten, da sie widerspiegeln, ob das Therapieziel eines temporären Stillstands einer nicht-heilbaren Erkrankung erreicht wurde. Hierzu gehören das progressionsfreie Überleben (PFS und PFS2), und die Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST). Zusätzlich dienen patientenberichtete Endpunkte der Einordnung der von den Patienten wahrgenommenen Morbidität. Hierzu liegen für die POLO-Studie Auswertungen zu den Symptomen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 sowie der VAS des EQ-5D vor.

Progressionsfreies Überleben (PFS und PFS2)

Das PFS war in der POLO-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur objektiv festgestellten Progression oder Tod aus jeglichen Gründen. Das PFS wird neben dem Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt in onkologischen Studien angesehen [67]. In der POLO-Studie wurde das PFS anhand radiologischer Bildgebung und fest definierter Kriterien (modifizierte RECIST-Kriterien Version 1.1) objektiv von einem BICR erhoben. Die radiologische Bestimmung des Progressionsereignisses entspricht der Empfehlung zur Verlaufskontrolle in der DGHO-Leitlinie. Hier wird auf den Vorteil einer regelmäßigen Untersuchung mittels CT oder MRT in Zwei- bis Dreimonatsabständen in den ersten zwei Jahren nach erfolgter Behandlung hingewiesen. So ermöglicht eine regelmäßige Kontrolle die frühzeitige Detektion von Lokalrezidiven oder Metastasen [8].

Für das PFS lag in der POLO-Studie ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor. Das erste Progressionsereignis ereignete sich im Olaparib-Arm im Median nach 7,4 Monaten Behandlung, im Placebo-Arm bereits nach 3,8 Monaten. Dies entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion für einen Progress oder Tod von 47% durch die Behandlung mit Olaparib (HR [95%-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]; p=0,0038). Eine Therapie, die einen Progress verzögern kann, führt gleichzeitig zu einer Verzögerung der Verschlechterung der Krankheitssymptome, die durch das Tumorwachstum bedingt wird. In einer Therapiesituation, in der die Leitlinien kaum Empfehlungen nach Erstlinienprogress aussprechen, wird den Patienten die Lebensbedrohlichkeit der Situation durch die sich ausdünnenden Therapieoptionen bewusst. Die Angst vor einem Progress der Krebserkrankung ist eine der größten Sorgen von Krebspatienten und in ungefähr der Hälfte aller Patienten moderat bis stark ausgeprägt [15]. Bei einer übermäßigen Angst kann sich diese negativ auf die Lebensqualität sowie das funktionale und soziale Wohlbefinden eines Patienten auswirken [15]. Für den Endpunkt PFS ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, der sich durch die Verzögerung der Krankheitsprogression, und der damit im weiteren Krankheitsverlauf auftretenden schwerwiegenden Symptome, begründen lässt.

Ergänzende Analysen zum PFS zeigen zudem einen statistisch signifikanten Vorteil in der DCR zugunsten von Olaparib. Die DCR lag im Olaparib-Arm bei 53,3% im Gegensatz zu 37,1% im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 1,44 [1,003; 2,15]; p=0,0478). Mehr als die Hälfte der Patienten

erlebt somit eine anhaltende Krankheitskontrolle, wie sie unter der Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie erreicht wurde. Außerdem zeigte die Behandlung mit Olaparib numerische Vorteile im Vergleich zu Placebo bei der ORR und der Dauer des Ansprechens.

Der beim PFS beobachtete Wirksamkeitsvorteil setzte sich beim PFS2 numerisch fort, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein (HR [95%-KI]: 0,76 [0,46; 1,23]; p=0,2597). Das mediane PFS2 lag im Olaparib-Arm bei 13,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 9,2 Monaten. Somit ist für den Endpunkt PFS2 ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zeit bis zur Folgetherapie (TFST und TSST)

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. Die TSST wiederum wurde operationalisiert 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. Seitens des Studienprotokolls lagen keine Einschränkungen bezüglich der möglichen Folgetherapien vor; die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wurde demzufolge als gemeinsame Arzt- und Patientenentscheidung getroffen und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Dies entspricht der Ansicht der EMA, die feste Protokollvorgaben hinsichtlich der Folgetherapien als nicht durchführbar einstuft [17].

Für die TFST lag in der POLO-Studie ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Olaparib vor. Die Initiierung der ersten Folgetherapie erfolgte im Olaparib-Arm im Median 8,6 Monate nach Start der Behandlung, im Placebo-Arm bereits nach 5,7 Monaten. Dies entspricht einer klinisch relevanten Risikoreduktion für eine erste Folgetherapie oder Tod von 50% durch die Behandlung mit Olaparib (HR [95%-KI]: 0,50 [0,32; 0,76]; p=0,0013).

Der beobachtete Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie setzte sich für die TSST numerisch fort, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,68 [0,44; 1,05]; p=0,0825). Für Patienten im Olaparib-Arm lag die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie bei 13,2 Monaten, im Placebo-Arm bei 9,2 Monaten.

Die Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie ist eines der primären Ziele der Erhaltungstherapie. Die Einleitung einer Folgetherapie spiegelt in erster Linie das Scheitern der Vortherapie wider, z. B. aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf die Therapie oder der Notwendigkeit, die Therapie aufgrund starker Nebenwirkungen abzubrechen. Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas befinden sich im fortgeschrittenem Palliativstadium einer äußerst aggressiven Erkrankung, für die die deutschen und europäischen Leitlinien nur wenige Empfehlungen nach einem Erstlinienprogress aussprechen. So wird nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie wie FOLFIRINOX eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Gemcitabin empfohlen. Weitere Therapieoptionen wurden überwiegend in einarmigen Studien getestet, sodass die Leitlinien diese nicht standardmäßig empfehlen [11]. Dies spiegelt die drastische Reduktion der verbleibenden Therapieoptionen für die Patienten nach Erstlinienprogress wider.

Zum aktuellen Datenschnitt erhielten 48,9% der Patienten im Olaparib-Arm und 74,2% der Patienten im Placebo-Arm mindestens eine Folgetherapie. Die am häufigsten verordnete erste Folgetherapie war in beiden Armen FOLFIRINOX mit 22,8% (Olaparib) bzw. 25,8% (Placebo) [58]. Eine häufige nicht Platin-haltige Chemotherapie war entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie für eine Zweitlinientherapie Gemcitabin, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Substanzen. Die Therapie mit Gemcitabin erzeugt eine hohe Inzidenz an schwer erhöhten Leberwerten (ALT) [68]. Daher kann es ggf. aufgrund der bereits bestehenden hepatischen Symptome [12] in diesem Stadium der Erkrankung nur begrenzt verabreicht werden.

Platin-haltige Chemotherapien wie FOLFIRINOX gehen mit einer hohen Toxizität wie febriler oder nicht-febriler Neutropenie, Polyneuropathie, Fatigue, Übelkeit oder Diarrhö einher [26, 68]. Oft muss die Behandlungsdosis aufgrund starker Nebenwirkungen modifiziert oder aber die Behandlung komplett abgebrochen werden. Limitierend im längeren Verlauf ist vor allem die Oxaliplatin-induzierte Polyneuropathie, weswegen die Therapie mit FOLFIRINOX nach vier bis sechs Monaten in aller Regel beendet werden muss. Die Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie durch die Olaparib-Behandlung ist demnach als eine für den Patienten entscheidende und klinisch relevante Verbesserung einzustufen. Patienten, die unter einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient waren, profitieren von einer längeren TFST durch die gut verträgliche und dadurch auch wenig belastende Olaparib-Behandlung, indem der Zeitpunkt, ab dem sie ggf. erneut einer aggressiven Chemotherapie mit z. B. Platinderivaten oder Gemcitabin ausgesetzt werden, hinausgezögert wird. Dies wirkt sich sowohl physisch als auch psychisch positiv auf den Patienten aus und kann dazu beitragen, die Lebensqualität des Patienten in vielen Aspekten des alltäglichen Lebens über einen deutlich längeren Zeitraum zu erhalten, als es unter beobachtendem Abwarten der Fall wäre. Darüberhinaus ermöglicht das chemotherapiefreie Intervall eine Erholung der Patienten von den Nebenwirkungen der Erstlinien-Chemotherapie, sodass eine Einleitung einer Folgetherapie nach einem Progress überhaupt erst möglich wird. Dies wird mit Olaparib als aktive Substanz sogar bei gleich guter Lebensqualität und Symptomkontrolle im Vergleich zu Placebo erreicht. Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte ist somit die unmittelbare Patientenrelevanz der Endpunkte die Folgetherapien betreffend gegeben.

Für den Endpunkt TFST lässt sich also ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Für den Endpunkt TSST ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Patientenberichtete Morbidität

EORTC QLQ-C30

In der POLO-Studie wurde Version 3.0 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verwendet. Eine Veränderung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert wird im Sinne einer konservativen Auswertung für den Fragebogen als klinisch relevante MID angesehen [34]. Bei einer Zunahme um ≥10 Punkte liegt eine klinische relevante Verschlechterung, bei einer Abnahme um ≥10 Punkte eine klinisch relevante Verbesserung vor. In der Folge werden die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Zeit bis zur bestätigten

klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Verbesserung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz kurz eingeordnet.

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Olaparib. Übelkeit und Erbrechen können therapiebedingte Symptome sein, die als Nebenwirkungen der Olaparib-Behandlung bereits bekannt sind, zum Teil handelt es sich aber auch um Symptome der Grundkerkrankung. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Nebenwirkungen ein. Übelkeit und Erbrechen wurden gemäß Fachinformation im Allgemeinen sehr früh berichtet; das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten (Übelkeit) bzw. der ersten beiden (Erbrechen) Monate der Behandlung mit Olaparib [1]. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist gemäß Fachinformation allerdings nicht erforderlich [1]. An dieser Stelle wird zusätzlich auf die Analysen zu UE verwiesen: bei Betrachtung des PT Übelkeit waren, mit Ausnahme eines Ereignisses, alle Ereignisse von nicht-schwerem Grad. Übelkeit führte in keinem Fall zum Therapieabbruch.

Für alle anderen Symptome zeigte sich weder in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung noch in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm.

EORTC QLQ-PAN26

Der Fragebogen EORTC QLQ-PAN26 ist ein ergänzendes Modul des EORTC QLQ-C30 mit 26 zusätzlichen Fragen, welches speziell für Patienten mit Pankreaskarzinom entwickelt wurde, die sich einer kurativen oder palliativen Resektion, endoskopischer Palliation oder palliativer Chemotherapie unterziehen [33, 37, 38]. Eine Veränderung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert wird im Sinne einer konservativen Auswertung für den Fragebogen als klinisch relevante MID angesehen [46]. Bei einer Zunahme um ≥10 Punkte liegt eine klinische relevante Verschlechterung, bei einer Abnahme um ≥10 Punkte eine klinisch relevante Verbesserung vor.

Für alle Symptome zeigte sich weder in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung noch in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm.

EQ-5D VAS

Der validierte krankheitsübergreifende, generische Fragebogen EQ-5D erfasst die patientenberichtete Lebensqualität und wird auch häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt [48].

Für die EQ-5D VAS zeigte sich weder für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung noch für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm.

Fazit zur patientenberichteten Morbidität

Unter der Behandlung mit Olaparib wiesen die Patienten nicht wesentlich schlechtere bzw. stärkere Symptome auf als unter einer Behandlung mit Placebo, was beim Vergleich eines aktiven Arzneimittels gegenüber Placebo bemerkenswert ist. Der Nachteil im Symptom Übelkeit und Erbrechen ist überwiegend auf UE nicht-schweren Grades zurückzuführen und stellt ein bereits beschriebenes Phänomen der Olaparib-Behandlung dar, welches meist intermittierend auftritt und im klinischen Alltag gut durch die Verabreichung entsprechender Komedikation kontrolliert werden kann. Darüber hinaus kann nicht in allen Fällen eine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen einer medikamentösen Nebenwirkung und der Erkrankung zugrunde liegenden Symptomatik erfolgen.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Berücksichtigung sämtlicher Skalen der angewendeten Fragebögen eine zwischen den Therapieoptionen vergleichbare und darüber hinaus über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg gleichbleibende Morbidität. Darüber hinaus ist unter Olaparib zudem wegen der längeren Behandlung dieser Zeitraum sogar deutlich verlängert, was somit indirekt einen Zugewinn für die Patienten bedeutet, da sie nun nach Krankheitsstabilisierung durch die vorangegangene Platin-haltige Chemotherapie noch einmal deutlich länger von einer stabilen Symptomatik profitieren und den Alltag bewältigen können, als dies unter beobachtendem Abwarten der Fall gewesen wäre.

Nach Einordnung und Abwägung der patientenberichteten Morbidität des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PAN26 und EQ-5D VAS ist für Olaparib in der Gesamtbetrachtung aller Symptome ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Fazit zur Morbidität

Die Vorteile der Olaparib-Behandlung zeigten sich in einer Verlängerung des PFS und der TFST. Olaparib erfüllte somit die wichtigsten Ziele einer Erhaltungstherapie. Die Verlangsamung der Progression der Erkrankung verhindert eine rasche Verschlechterung der bestehenden Symptomatik und das rasche Auftreten von progressbedingten Komplikationen aufgrund des Tumorwachstums und verlängert die Zeit bis zur Folgetherapie, die womöglich aus einer toxischen bzw. aggressiven Chemotherapie besteht. Die Zeit, bis die Patienten die Behandlung mit Olaparib aufgrund eines Progresses oder inakzeptabler Nebenwirkungen abbrechen mussten, war deutlich länger als unter Placebo, was die Wirksamkeit von Olaparib klar widerspiegelt. Die erhöhte ORR und die lange Thereapiedauer vor allem bei einem Ansprechen stellen für selektierte Patienten eine sehr bedeutsame Verbesserung des Erkrankungsverlaufs dar.

Die patientenberichtete Symptomatik zeigte, dass keine nennenswerten Unterschiede zwischen der Olaparib- und Placebo-Behandlung beobachtet werden konnten. Nachteile der Olaparib-Behandlung bei Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen lassen sich zum Teil auf die natürliche Symptomatik der Erkrankung, andererseits aber auch auf Nebenwirkungen der Antitumorbehandlung zurückführen. Ungeachtet dessen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Einschätzung des Gesundheitsstatus mittels EQ-5D VAS seitens der Patienten. Bei deutlichen Vorteilen im PFS und der TFST

konnte also für die restlichen Mordbiditätsendpunkte kein Nachteil für Olaparib festgestellt werden, was neben der Wirksamkeit auch für die gute Verträglichkeit von Olaparib spricht.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für die Funktionsskala emotionale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olaparib im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung.

Für alle anderen Funktionsskalen zeigte sich weder in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung noch in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm.

EORTC QLQ-PAN26

Für die Funktionsskala Sexualität zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Olaparib.

Für die Funktionsskala Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung zeigte sich weder in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung noch in der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm.

Fazit zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas befinden sich im fortgeschrittenen Palliativstadium einer äußerst aggressiven Krebserkrankung, die die Patienten physisch und psychisch stark belastet. Umso wichtiger ist es, dass eine aktive Substanz mit potenziell belastenden Nebenwirkungen sich nicht negativ auf die allgemeine Lebensqualität auswirkt, sondern die bestehende Lebensqualität im besten Falle unter einer Erhaltungstherapie sogar noch länger aufrechterhält. Dies ist unter einer Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Placebo bestätigt worden, was sich auch bei der Betrachtung der mittleren Messwerte sämtlicher Skalen erkennen lässt. Patienten im Olaparib- wie auch im Placebo-Arm weisen eine vergleichbar gute und vor allem gleichbleibende gesundheitsbezogene Lebensqualität über den jeweiligen gesamten Behandlungszeitraum in der Mehrheit der Skalen auf, jedoch ist dieser Behandlungszeitraum unter Olaparib zudem deutlich verlängert, wodurch Patienten erheblich länger eine stabile Lebensqualität genießen können, als dies bei beobachtendem Abwarten der Fall gewesen wäre. Insofern ist dieses Ergebnis im Vergleich mit einem Placebo umso bemerkenswerter und spiegelt somit den bedeutsamen patientenrelevanten Nutzen für die Patienten wider. Die im EORTC QLQ-C30 erhobene emotionale Funktion spiegelt einen breiten Bereich der alltäglichen Lebensqualität (über z. B. depressive Verstimmung, allgemeine Sorgen und Gereiztheit) der Patienten wider. Eine Verbesserung dieser Funktion ist somit von großer Relevanz. Der Nachteil bezüglich der Verbesserung spezifisch zur Sexualität wiegt

diesen Effekt nicht vollständig auf. Damit ergibt sich insgesamt zur Lebensqualität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Olaparib.

Sicherheit

Im Rahmen der UE-Analyse wurden UE ab Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Die Endpunkte zur Sicherheit weisen wegen unterschiedlicher Behandlungsdauern der beiden Studienarme auch eine unterschiedliche Beobachtungsdauer auf. Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Olaparib-Arm 6,51 Monate, im Placebo-Arm 4,70 Monate. Um die stark unterschiedliche Beobachtungsdauer methodisch zu berücksichtigen, werden ausschließlich Ereigniszeitanalysen zur Beurteilung der beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen herangezogen.

Die Erfassung von UE gibt Aufschluss über das Toxizitätsprofil eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Ereignisse, die die Patienten direkt wahrnehmen, sind unmittelbar patientenrelevant. Die Reduktion im Schweregrad oder gar Vermeidung von UE ist daher ein wichtiges Therapieziel.

Unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades

Hinsichtlich der Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades wurde für die Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo beobachtet. In beiden Behandlungsarmen hatte fast jeder Patient, 95,6% im Olaparib- und 93,3% im Placebo-Arm, mindestens ein UE.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT (Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme) lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Olaparib beim PT Übelkeit vor (HR [95%-KI]: 1,99 [1,16; 3,41]; p=0,0123). Im Olaparib-Arm wurde dieses Ereignis von 45,1% der Patienten berichtet; im Placebo-Arm von 23,3% der Patienten. In fast allen Fällen waren dies Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei keinem Patienten im Olaparib-Arm und bei einem Patienten (1,7%) im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf. Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥4 traten nicht auf. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Studienmedikation.

Übelkeit ist ein therapiebedingtes Symptom, das als Nebenwirkung der Olaparib-Behandlung bereits bekannt ist. Zum Teil handelt es sich aber auch um ein Symptom der Grundkerkrankung. Eine zweifelsfreie Unterscheidung ist in solchen Fällen nicht immer möglich. Die Fachinformation geht hinreichend auf das Auftreten und die Handhabung dieser Ereignisse ein. Übelkeit und Erbrechen wurden gemäß Fachinformation im Allgemeinen sehr früh berichtet; das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten (Übelkeit) bzw. der ersten beiden (Erbrechen) Monate der Behandlung mit Olaparib [1]. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie gut behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist gemäß Fachinformation allerdings nicht erforderlich [1].

Bei 25,3% der Patienten im Olaparib-Arm und 6,7% der Patienten im Placebo-Arm trat zudem Appetitverminderung als UE jeglichen Schweregrades auf (HR [95%-KI]: 2,93 [1,36; 6,32]; p=0,0061). Der Großteil dieser Ereignisse war auch hier von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Bei drei Patienten (3,3%) im Olaparib-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm trat ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 auf. In beiden Behandlungsarmen traten keine Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥4 auf. Verminderter Appetit ist eine Nebenwirkung, die analog zur Übelkeit für Olaparib bereits bekannt ist und in der Fachinformation unter den gelegentlichen bis sehr häufigen Nebenwirkungen aufgelistet wird [1]. Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, dass der überwiegend nicht-schwere verminderte Appetit mit dem signifikanten Unterschied zuungunsten von Olaparib bei nicht-schwerer Übelkeit zusammenhängt. Kein Patient im Placebo-Arm und nur ein Patient (1,1%) im Olaparib-Arm brach die Studienmedikation wegen verminderten Appetits ab.

UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 64,8% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 46,7% der Patienten im Placebo-Arm auf (HR [95%-KI]: 1,55 [1,01; 2,37]; p=0,0435). Der Großteil dieser Ereignisse war von leichter bis mittelschwerer Ausprägung; somit ist der Endpunkt in die Kategorie nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen einzuordnen. Somit werden aufgrund der Lage des Kondifenzintervalls die Ergebnisse der UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Zusatznutzen nicht berücksichtigt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad ≥3)

Hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE wurde für die Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo beobachtet. Schwere UE wurden bei 39,6% der Patienten in Olaparib-Arm und bei 23,3% der Patienten im Placebo-Arm beobachtet.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen schweren UE (Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate der SUE wurde für die Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo beobachtet. Im Olaparib-Arm hatten 24,2% der Patienten ein SUE, im Placebo-Arm waren es 15,0%.

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen der häufigen SUE (Häufigkeit ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) zeigte sich bei keiner SOC und bei keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Insgesamt wurden nur wenige UE, die zum Therapieabbruch führten, identifiziert (fünf Patienten im Olaparib-Arm (5,5%) und ein Patient im Placebo-Arm (1,7%)). Wie bei den Gesamtraten ist auch auf SOC- und PT-Ebene kein Hinweis auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Als UESI wurden im Vorfeld UE aus den folgenden drei Kategorien definiert: MDS und AML, neue primäre Malignität, Pneumonitis. Allerdings konnte bei keinem aufgrund zu geringer Fallzahlen ein Effektschätzer bestimmt werden.

Fazit zur Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheitsanalyse zeigten sich kaum statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Olaparib-Arm und dem Placebo-Arm. Lediglich beim PT Übelkeit und beim PT Appetitverminderung lagen, wie schon bekannt und zu erwarten, statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Olaparib vor. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil in der POLO-Studie dem bereits beschriebenen bzw. bekannten Sicherheitsprofil von Olaparib. Es wurden keine neuen UE identifiziert.

In den Endpunkten schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Olaparib- und Placebo-Arm.

Abschließend lässt sich somit festhalten, dass in Abwesenheit weiterer signifikanter Unterschiede bei der Sicherheit die Behandlung mit Olaparib als äußerst verträglich für den Patienten eingestuft werden kann. Dies ist beim Vergleich eines aktiv wirkenden Arzneimittels mit einem Placebo bemerkenswert, da dies bedeutet, dass Patienten im Anwendungsgebiet mit Olaparib erstmalig eine gut verträgliche Therapieoption erhalten, unter der nach erfolgreicher Platin-haltiger Erstlinien-Chemotherapie das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie deutlich verlängert werden können, ohne dass sie eine spürbare Einschränkung ihrer Alltagsfunktionalitäten erfahren. Auch die Lebensqualität der Patienten im Olaparib-Arm war im Vergleich zum Placebo-Arm, wie bereits zuvor beschrieben, nicht signifikant verändert. Für die Sicherheit ist für Olaparib somit **kein Zusatznutzen belegt**.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zur POLO-Studie zeigen, dass durch eine Behandlung mit Olaparib die wesentlichen Ziele der Erhaltungstherapie bei Patienten der Zielpopulation erreicht werden können. Nachdem es in den letzten Jahren in der Behandlung des Pankreaskarzinoms **kaum relevante Therapiefortschritte gab**, steht mit Olaparib nun erstmalig eine **wirksame und verträgliche sowie zielgerichtete Therapieoption** zur Krankheitskontrolle zur Verfügung, die es Patienten nach einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie ermöglicht, die Progression der Tumorerkrankung zu verzögern.

Die Vorteile der Olaparib-Behandlung zeigten sich vor allem in der Endpunktkategorie Morbidität. Dies ist für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet von großer Bedeutung, da das Adenokarzinom des Pankreas im metastasiertem Stadium eine äußerst aggressive Erkrankung ist, die in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität von den Patienten als sehr belastend empfunden wird. Olaparib erzielte im Vergleich zu Placebo eine **bisher nicht erreichte signifikante Verbesserung** des PFS und der TFST und trägt somit zu einer verbesserten Krankheitskontrolle bei, da die physischen und psychichen Belastungen, die durch Eintritt des Progresses und Einleitung einer Folgetherapie entstehen, hinausgezögert

werden. Weiterhin führte die Olaparib-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu keiner relevanten Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik und einer geringen Verbesserung der Lebensqualität in Form der emotionalen Funktion, was in Anbetracht des Vergleichs von einem aktiven Wirkstoff mit einem Placebo bemerkenswert ist. Hinsichtlich der Sicherheit konnten keine neuen UE über das bereits bekannte Sicherheitsprofil von Olaparib hinaus identifiziert werden. Insgesamt war die Therapie mit Olaparib für die Patienten **gut verträglich**. Häufige Ereignisse, wie z. B. Übelkeit oder Appetitverminderung, waren in den meisten Fällen nicht-schwerer Ausprägung und somit **gut tolerabel**. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren nennenswerten Unterschiede zwischen der Olaparib- und Placebo-Behandlung in Bezug auf das Sicherheitsprofil.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo.

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit gBRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation	

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[19], Molenberghs 2010[20]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[21]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

[19] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[20] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[21] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[22]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-209, Olaparib zur Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreas. 2019.

[22] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451.
4. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2231/VerfO_2020-04-02_iK-2020-08-08.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
5. 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: 12.10.2020]
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 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. [Zugriff am: 23.09.2020]
7. AstraZeneca. Clinical Study Report: Olaparib - D081FC00001. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-Based Chemotherapy. 2019.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Pankreaskarzinom (ICD-10 C25). Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 23.09.2020]
9. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200643.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2, AWMF-Registernummer: 128/001-OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 032/010OL. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-010OLl_S3_Exokrines_Pankreaskarzinom_21112013-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 23.09.2020]
12. Subbiah V, West HJ. Jaundice (Hyperbilirubinemia) in Cancer. JAMA Oncol. 2016;2(8):1103.
13. Bosonnet L. Pruritus: scratching the surface. Eur J Cancer Care (Engl). 2003;12(2):162-5.
14. Vareedayah AA, Alkaade S, Taylor JR. Pancreatic Adenocarcinoma. Missouri Medicine. 2018;115(3):230-5.

15. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.
16. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v56-68.
17. 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/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
18. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R2). Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/1995). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
19. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Caprelsa (vandetanib) (EMA/CHMP/817228/2011). 2011. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-caprelsa_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Inlyta (axitinib) (EMA/293828/2012). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-inlyta_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Xalkori crizotinib (EMA/CHMP/453868/2012). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-xalkori_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Giotrif (afatinib) (EMA/CHMP/447957/2013). 2013. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-giotrif_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
24. Bundesverfassungsgericht (BVerfG). Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 (1 BvR 347/98). 2005. Verfügbar unter: https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Downloads/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.pdf;jsessionid=10B866B4CBD285C4C0CFB85E1B005B38.1_cid394?__blob=publicationFile&v=1. [Zugriff am: 12.10.2020]
25. Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Yasunaga H, Matsui H, Takahara N, et al. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer. 2016;65:11-20.
26. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25.
27. 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.

28. 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.
29. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009;27(33):5513-8.
30. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol. 2013;31(1):23-9.
31. Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, Clemens M, Konig H, Illiger HJ, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol. 2000;11(11):1399-403.
32. Hubner RA, Cubillo A, Blanc JF, Melisi D, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, et al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. Eur J Cancer. 2019;106:24-33.
33. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001. Verfügbar unter: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
34. 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.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Durvalumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3744/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report (Version 1.0). 2011. Verfügbar unter: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi0nNefkJzmAhUNsaQKHTFwBA0QFjAAegQIAxAC&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FA10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf&usg=AOvVaw0vSd-ozkk9t3hUsZxHo1Kq. [Zugriff am: 12.10.2020]
37. Fitzsimmons D, George S, Payne S, Johnson CD. Differences in perception of quality of life issues between health professionals and patients with pancreatic cancer. Psychooncology. 1999;8(2):135-43.
38. Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, Payne S, Sandberg AA, Bassi C, et al. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1999;35(6):939-41.

39. Eaton AA, Gonen M, Karanicolas P, Jarnagin WR, D'Angelica MI, DeMatteo R, et al. Health-Related Quality of Life After Pancreatectomy: Results From a Randomized Controlled Trial. Ann Surg Oncol. 2016;23(7):2137-45.
40. EORTC Quality of Life Group. Questionnaires : Pancreatic Cancer. 2019. Verfügbar unter: https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-pan26/. [Zugriff am: 12.10.2020]
41. Eaton AA, Karanicolas P, Johnson CD, Bottomley A, Allen PJ, Gonen M. Psychometric Validation of the EORTC QLQ-PAN26 Pancreatic Cancer Module for Assessing Health Related Quality of Life after Pancreatic Resection. JOP. 2017;18(1):19-25.
42. Shaw CM, O'Hanlon DM, McEntee GP. Long-term quality of life following pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology. 2005;52(63):927-32.
43. Johnson CD. EORTC QLQ-PAN26 Scoring Manual.
44. Fitzsimmons D, Kahl S, Butturini G, van Wyk M, Bornman P, Bassi C, et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. Am J Gastroenterol. 2005;100(4):918-26.
45. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, Falk S, Crosby T, McDonald A, et al. Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(4):810-8.
46. Serrano PE, Herman JM, Griffith KA, Zalupski MM, Kim EJ, Bekaii-Saab TS, et al. Quality of life in a prospective, multicenter phase 2 trial of neoadjuvant full-dose gemcitabine, oxaliplatin, and radiation in patients with resectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(2):270-7.
47. European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies (EMA/CHMP/292464/2014). 2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
48. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
49. 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.
50. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
51. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95). 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
52. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2002. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
53. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):317-27.
54. Hammel P, Kindler HL, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Ann Oncol. 2019.

55. ClinicalTrials.gov. NCT02184195 - Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy (POLO). 2020. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02184195. [Zugriff am: 30.09.2020]
56. WHO-ICTPR. NCT02184195 - Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy (POLO). 2020. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02184195. [Zugriff am: 30.09.2020]
57. EU-CTR. 2014-001589-85 - A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001589-85/DE. [Zugriff am: 30.09.2020]
58. AstraZeneca. Zusatzauswertungen zur POLO-Studie. 2020.
59. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=53D2F8F7B8143F239C214EB45D074A04.1_cid290?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.09.2020]
60. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Bauchspeicheldrüse (C25). 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 23.09.2020]
61. Kim DH, Crawford B, Ziegler J, Beattie MS. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations. Fam Cancer. 2009;8(2):153-8.
62. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(28):3124-9.
63. ONKOTRAKT AG. Pankreaskarzinom - Zeitraum Q2-2017 bis Q3-2019. 2020.
64. Tumorregister München. ICD-10 C25: Pankreaskarzinom - Survival Stand 10.01.2020 2020. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC25__G-ICD-10-C25-Pankreaskarzinom-Survival.pdf [Zugriff am: 23.09.2020]
65. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R, et al. Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Int J Cancer. 2019;144(5):981-90.
66. Vogel A, Rommler-Zehrer J, Li JS, McGovern D, Romano A, Stahl M. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT). BMC Cancer. 2016;16(1):817.
67. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 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: 12.10.2020]

68. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2016;114(7):737-43.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[23] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	22.09.2020	
Zeitsegment	1947 bis 21.09.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	olaparib.mp.	5.314
2	exp olaparib/	5.123
3	lynparza.mp.	233
4	(AZD-2281 or AZD2281 or AZD 2281).mp.	730
5	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436 or ku 59436 or ku 0059436).mp.	171
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	5.390
7	exp pancreas cancer/ or exp pancreas carcinoma/ or exp pancreas tumor/ or exp pancreas adenoma/ or exp pancreas adenocarcinoma	154.405
8	(canc* or carc* or tumo?r* or aden* or neoplas* or neoformation or malignan*).mp.	6.731.937
9	pan#re*.mp.	546.170
10	8 and 9	244.197
11	7 or 10	252.206
12	random*.tw or placebo*.mp or double-blind*.tw	1.856.244
13	6 and 11 and 12	**81**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	OvidSP
Datum der Suche	22.09.2020
Zeitsegment	1946 bis 21.09.2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	olaparib.mp.	1.486
2	lynparza.mp.	47
3	(AZD-2281 or AZD2281 or AZD 2281).mp.	92
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436 or ku 59436 or ku 0059436).mp.	12
5	1 or 2 or 3 or 4	1.505
6	exp pancreatic neoplasms/	76.458
7	(canc* or carc* or tumo?r* or aden* or neoplas* or neoformation or malignan*).mp.	4.709.725
8	pan#re*.mp.	336.506
9	7 and 8	137.169
10	6 or 9	138.562
11	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt or placebo.mp	956.686
12	5 and 10 and 11	**16**

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.09.2020	
Zeitsegment	Bis August 2020	
Suchfilter	Kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	olaparib.mp.	484
2	lynparza.mp.	38
3	(AZD-2281 or AZD2281 or AZD 2281).mp.	66
4	(ku-59436 or ku-0059436 or ku59436 or ku0059436 or ku 59436 or ku 0059436).mp.	18
5	1 or 2 or 3 or 4	487
6	exp pancreatic neoplasms/	1717
7	(canc* or carc* or tumo?r* or aden* or neoplas* or neoformation or malignan*).mp.	243.910
8	pan#re*.mp.	17.664
9	7 and 8	8.100
10	6 or 9	8.108
11	5 and 10	**34**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	30.09.2020
Suchstrategie	Pancreas OR Pancreatic [Condition] AND Olaparib OR Lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku0059436 OR ku-0059436 OR ku 0059436 OR ku59436 OR ku-59436 OR ku 0059436 [Intervention]
Treffer	**14**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP (Advanced Search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	30.09.2020
Suchstrategie	Pancreas OR Pancreatic [CONDITION] AND Olaparib OR Lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD 2281 OR ku0059436 OR ku-0059436 OR ku 0059436 OR ku59436 OR ku-59436 OR ku 0059436 [INTERVENTION] All Phases
Treffer	**17**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	30.09.2020
Suchstrategie	(Pancreas OR Pancreatic) AND (Olaparib OR Lynparza OR AZD2281 OR AZD-2281 OR (AZD 2281) OR ku0059436 OR ku-0059436 OR (ku 0059436) OR ku59436 OR ku-59436 OR (ku 59436))
Treffer	**5**

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

#	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	Anonymous. Maintenance Olaparib New Standard in Pancreatic Cancer? *Cancer discovery*. 2019;9(8): OF6	A7 Falscher Publikationstyp
2	Golan, T.; Hammel, P.; Reni, M.; Van Cutsem, E.; Macarulla, T.; Hall, M.; Park, J.; Hochhauser, D.; Arnold, D.; Oh, D.; Reinacker-Schick, A.; Tortora, G.; Algül, H.; O'Reilly, E.; McGuinness, D.; Cui, K.; Schlienger, K.; Locker, G. 2019. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer: phase III POLO trial. *Annals of Oncology*, Vol.30, pp.iv152	A7 Falscher Publikationstyp
3	Mateo, J.; Moreno, V.; Gupta, A.; Kaye, S. B.; Dean, E.; Middleton, M. R.; Friedlander, M.; Gourley, C.; Plummer, R.; Rustin, G.; Sessa, C.; Leunen, K.; Ledermann, J.; Swaisland, H.; Fielding, A.; Bannister, W.; Nicum, S.; Molife, L. R. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Targeted Oncology*. 2016;11(3): 401-415	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D1)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov	14	13	1
WHO-ICTRP	17	16	1
EU-CTR	5	4	1
Summe	36	33	3

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00515866	Study to Assess the Safety & Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Gemcitabine in Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515866	A2 Falsche Intervention
2	NCT01078662	Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078662	A2 Falsche Intervention
3	NCT01296763	Trial of ICM With or Without AZD2281 (Olaparib) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296763	A2 Falsche Intervention
4	NCT02498613	A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498613	A2 Falsche Intervention
5	NCT02511223	Efficacy and Safety of PARPi to Treat Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511223	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
6	NCT02677038	Olaparib in Treating Patients With Stage IV Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677038	A1 Falsche Population
7	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205176	A2 Falsche Intervention
8	NCT03682289	Phase II Trial of AZD6738 Alone and in Combination With Olaparib. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682289	A2 Falsche Intervention
9	NCT03851614	Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851614	A2 Falsche Intervention
10	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	A2 Falsche Intervention
11	NCT04005690	Cobimetinib or Olaparib in Treating Patients With Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005690	A1 Falsche Population
12	NCT04348045	Phase II Study to Evaluate MAintenance Therapy With Olaparib or Selumetinib Plus Durvalumab According to BRCAness and KRAS Somatic Status Personalized in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348045	A3 Falsche Vergleichstherapie
13	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Unhealthy Tumor Suppressor Genes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548752	A3 Falsche Vergleichstherapie
WHO-ICTRP			
14	ISRCTN10361292	A study for patients with advanced pancreatic cancer looking at adding olaparib to chemotherapy with radiotherapy (chemoradiation). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10361292	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
15	ISRCTN16004234	A multi-arm non-comparative platform trial of new second-line treatments for metastatic pancreatic cancer patients based on a patient‘s individual biomarkers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16004234	A5 Falscher Studientyp
16	NCT00515866	Study to Assess the Safety & Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Gemcitabine in Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00515866	A2 Falsche Intervention
17	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078662	A5 Falscher Studientyp
18	NCT01296763	Trial of ICM With or Without AZD2281 (Olaparib) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296763	A2 Falsche Intervention
19	NCT02498613	A Phase 2 Study of Cediranib in Combination With Olaparib in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498613	A2 Falsche Intervention
20	NCT02511223	Efficacy and Safety of PARPi to Treat Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511223	A1 Falsche Population
21	NCT02677038	Olaparib in Treating Patients With Stage IV Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677038	A1 Falsche Population
22	NCT03205176	AZD5153 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205176	A5 Falscher Studientyp
23	NCT03682289	Phase II Trial of AZD6738 Alone and in Combination With Olaparib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682289	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
24	NCT03851614	Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03851614	A2 Falsche Intervention
25	NCT03878524	A Personalized Medicine Study for Patients With Advanced Cancer of the Breast, Prostate, Pancreas or Those With Refractory Acute Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	A2 Falsche Intervention
26	NCT04005690	Cobimetinib or Olaparib in Treating Patients With Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04005690	A1 Falsche Population
27	NCT04086485	Lu-177-DOTATATE (Lutathera) in Combination With Olaparib in Inoperable Gastroenteropancreatico Neuroendocrine Tumors (GEP-NET). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04086485	A2 Falsche Intervention
28	NCT04348045	Phase II Study to Evaluate MAintenance Therapy With Olaparib or Selumetinib Plus Durvalumab According to BRCAness and KRAS Somatic Status Personalized in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348045	A3 Falsche Vergleichstherapie
29	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Unhealthy Tumor Suppressor Genes. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548752	A3 Falsche Vergleichstherapie
EU-CTR			
30	2010-022278-15	A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confir... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund
31	2018-002966-37	Efficacy of Olaparib in advanced cancers occurring in patients with germline mutations or somatic tumor mutations in homologous recombination genes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002966-37	A5 Falscher Studientyp
32	2018-003112-53	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumoroids from patients with metastatic pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003112-53	A5 Falscher Studientyp
33	2018-003971-37	PRIMUS 004: A multi-arm non-comparative signal seeking phase II platform trial of biomarker-directed novel second-line treatments in metastatic pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 30.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003971-37	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POLO

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Olaparib als Erhaltungstherapie gegenüber Placebo bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit gBRCA Mutation (schädlich oder mit Verdacht auf Schädlichkeit), die auf die Primärbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie über mindestens 16 Wochen keinen Progress hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:2 (Olaparib:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: <u>Amendment 2 - 28.02.2015:</u> - Verringerung der erforderlichen Ereignisse für die finale Analyse von PFS, da gemäß Empfehlung der FDA die Interimsauswertung aufgrund der starken Korrelation zur finalen Auswertung entfernt wurde. Hierfür wurde der Alpha-Fehler für die finale Analyse wieder auf den Gesamtwert von 2,5% erhöht. - Entsprechend der Entfernung der geplanten Interimanalyse von PFS Entfernung der Analysen von OS und PFS2 zum Zeitpunkt dieser Interimanalyse - Die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der globalen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 wurde entfernt und durch eine adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline unter Verwendung einer MMRM-Analyse ersetzt. Hinzufügen der explorativen Analyse der Verbesserungsrate der Symptom-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. -PAN26. Die MMRM-Analyse ist unabhängig von einer unzureichend definierten MID und eignet sich zur Analyse des kontinuierlichen Ansprechens, das über die Zeit wiederholt gemessen wird. - Nennung der Daten von gepoolten QT/QTc-Studien. - Die Zeit für das initiale EKG wurde von 7 Tage vor Beginn der Behandlung auf 14 Tage geändert (Erweiterung des Zeitfensters zwischen der letzten Dosis der Chemotherapie und dem Start der Studienbehandlung um 7 Tage). Hierdurch sollte sichergestellt werden, dass die Patienten auch noch nach insgesamt 8 anstatt 7 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie ihre Behandlung starten. - Klarstellung, dass während des ersten Teils des Screenings nur SUE erhoben werden, die sich auf Blutproben für Myriad gBRCA beziehen. - Änderung des QTc in Ruhe in den Ausschlusskriterien von >470 ms auf ≥450 ms um mit den ICH E14 Guidelines, wie vom deutschen Ethikkomitee gefordert, konsistent zu sein. - Klärung, dass Patienten mit einem Hämoglobinwert >9 g/dl in die Studie aufgenommen werden können – die Studienbehandlung kann in reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, wenn sich der Hämoglobinwert nach einer Anämiebehandlung erholt hat - Klarstellung, dass das BoR nur anhand der Beobachtung bis zum Zeitpunkt des Eintritts der Folgetherapien berechnet werden soll und dass das BoR, neben der BICR-Bewertung, auch anhand der Prüfarztbewertung erfasst wird. Dies dient der Anpassung des Texts an die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aktuellen statistischen Leitlinien für die Onkologie von AstraZeneca. - Aktualisierung der Subgruppenmerkmale der FAS-Population, die für PFS analysiert werden sollen, um weitere Subgruppenmerkmale (vorherige Chemotherapie und Vorhandensein eines Gallenstents) zu ergänzen. <u>Amendment 3 - 30.08.2019:</u> - Ergänzung einer weiteren explorativen Analyse (DCO3) von OS, 12 Monate nach der finalen OS-Analyse und einer daraus resultierenden Verlängerung der Follow-up-Perioden für Gesamtüberleben, PFS2, Verträglichkeit und Antitumor-Folgetherapien. - IVRS/IWRS-Entblindung nicht mehr durch ApothekerIn möglich - Patienten, die am Ende der Studie (zu DCO3) weiterhin von Olaparib profitieren, dürfen die Behandlung nach Beendigung des IVRS/IWRS außerhalb der Studie als offen weiterführen - Konkretisierung der Angaben zum erforderlichen Schwangerschaftstest durch die zusätzliche Angabe, dass der Test innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation, am Studientag 1 vor Gabe der ersten Studienmedikation sowie jede 8 bis 12 Wochen während der Studie durchgeführt werden muss. Die Einzelheiten des Tests müssen in der Krankenakte vermerkt werden. - jede Überschreitung der Dosis oder Frequenz der Dosisgabe sollte als Überdosierung gemeldet werden (MTD beträgt 300 mg zweimal täglich) - Ergänzung einiger Details zur Toxizität: wiederholte Dosisunterbrechungen sind nach Bedarf für je maximal 4 Wochen erlaubt; längere Unterbrechungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		müssen gemeldet werden; Dosisreduzierungen auf weniger als 200 mg zweimal täglich sind nicht erlaubt, dann muss die Behandlung abgebrochen werden; nach einer Reduktion der Dosis darf diese nicht wieder erhöht werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Unterschriebene Einverständniserklärung - Alter ≥18 Jahre - Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Adenokarzinom des Pankreas, die eine initiale Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung ohne Hinweise auf einen Progress während der Behandlung erhielten - Messbare Erkrankung und/oder nicht messbare Erkrankung oder ohne Anzeichen einer Erkrankung (NED, No Evidence of Disease) zu Baseline mittels CT (oder MRT, wenn ein CT kontraindiziert war). Die RECIST Kriterien Version 1.1 wurden modifiziert, um eine Progression auch mittels neuer Läsionen bei Patienten mit NED zu Baseline feststellen zu können - Dokumentierte gBRCA1- oder gBRCA2-Mutation, die als schädlich gilt oder mit Verdacht schädlich zu sein (bekannt oder voraussichtlich schädlich zu sein/zum Funktionsverlust zu führen)/ - Patienten mit einer Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie (Cisplatin, Carboplatin oder Oxaliplatin) für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas sollten diese Behandlung mindestens 16 Wochen ohne Hinweis auf einen Progress nach Ansicht des Prüfarztes erhalten haben. Patienten, die eine Platin-haltige Behandlung mindestens 16 Wochen erhalten hatten, aber die Behandlung mit Platin aufgrund der Toxizität abbrechen mussten, konnten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ebenfalls eingeschlossen werden, wenn alle anderen zum jeweiligen Behandlungsregime dazugehörenden Arzneimittel nach dem Absetzen von Platin weiter eingenommen wurden, und wenn es innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie keinen Hinweis auf einen Progress gab - Patienten, die eine potenziell kurative Platin-Behandlung für eine vorherige Krebserkrankung (z. B. Ovarialkarzinom), oder als Teil einer adjuvanten/neoadjuvanten Therapie für das Adenokarzinom des Pankreas erhalten hatten, konnten ebenfalls einschlossen werden, wenn mindestens 12 Monate zwischen der letzten Dosis der vorherigen Platin-haltigen Therapie und dem Beginn der Platin-haltigen Chemotherapie für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas lagen - Normale Organ- und Knochenmarksfunktionen, die innerhalb von 4 Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation gemessen und wie folgt definiert wurden: o Hämoglobin ≥9,0 g/dl ohne Bluttransfusion (rote Blutkörperchen und Blutplättchen) innerhalb der letzten 28 Tage o Absolute Neutrophilenzahl ≥1,5 x 10^9/l o Weiße Blutkörperchen >3 x 10^9/l o Keine Merkmale, die auf MDS/AML bei peripherem Blutausstrich hindeuten o Anzahl Blutplättchen ≥100 x 10^9/l o Gesamt-Bilirubin ≤1,5 x institutioneller ULN o AST/ALT ≤2,5 x institutioneller ULN, außer bei Vorhandensein von Lebermetastasen, in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		welchem Fall AST/ALT ≤5 x ULN o Serumkreatinin ≤1,5 x institutioneller ULN - ECOG-PS 0 oder 1 am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung - Postmenopausal oder Nachweis eines nicht gebärfähigen Status für Frauen im gebärfähigen Alter: Negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest. Postmenopausal war definiert als: o Amenorrhö seit einem Jahr oder länger nach Beendigung einer Hormonbehandlung o Luteinisierendes Hormon und follikelstimulierende Hormonspiegel im postmenopausalen Bereich für Frauen unter 50 Jahren o Strahleninduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation >1 Jahr zuvor o Chemotherapie-induzierte Menopause mit Intervall >1 Jahr seit der letzten Menstruation o Operative Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) - Patient war bereit und in der Lage die Anforderungen des Studienprotokolls während der Dauer der Studie zu erfüllen; dies schloss die Behandlungen, die vorgesehenen Visiten und Untersuchungen mit ein - Vorhandensein einer formalinfixierten und paraffineingebetteten Tumorprobe vom Primärtumor oder einer Metastase oder drei ungefärbten zytologischen Proben auf einem Objektträger <u>Ausschlusskriterien:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Involviert in die Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für das Personal von AstraZeneca als auch dem medizinischen Personal vor Ort) - gBRCA1- und/oder gBRCA2-Mutationen, die als unschädlich angesehen wurden (z. B. Varianten unsicherer klinischer Bedeutung, Varianten unbekannter Bedeutung oder gutartige Polymorphismen, etc.) - Progression des Tumors zwischen Start der Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie für das metastasierte Adenokarzinom des Pankreas und Randomisierung - Eine zytotxische Chemotherapie oder eine nicht-hormonelle gezielte Therapie innerhalb von 28 Tagen nach Zyklus 1 Tag 1 war nicht zulässig. Eine palliative Strahlentherapie muss mindestens 14 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 abgeschlossen sein. Es war erlaubt vor und während der Studie eine stabile Dosis an Bisphosphotanen oder Denosumab für Knochenmetastasen zu erhalten, sofern die Behandlung mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung begonnen wurde. - Vorherige Randomisierung in die vorliegende Studie - Verabreichung eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor Randomisierung - Jegliche frühere Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, inklusive Olaparib - Patienten mit einer zweiten primären Krebserkrankung. Ausnahmen: angemessen-behandelter nicht-melanotischer Hautkrebs, kurativ-behandelter in situ Gebärmutterhalskrebs, duktales Karzinom *in situ*, Endometriumkarzinom im Stadium 1 Grad 1, oder andere solide Tumore einschließlich Lymphome (ohne

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beteiligung des Knochenmarks), die kurativ behandelt wurden und für die für ≥5 Jahre vor Studienbeginn kein Anzeichen für die Erkrankung (NED) vorlag - Ruhe-EKG mit korrigiertem QT (QTc) ≥450 ms zu 2 oder mehr Zeitpunkten innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden, oder langes QT-Syndrom in der Familienanamnese. Wenn das EKG einen QTc-Wert von ≥450 ms aufwies, kam der Patient nur infrage, wenn das wiederholte EKG einen QTc-Wert von ≤450 ms aufwies - Gleichzeitige Anwendung bekannter potenter CYP P450 3A4/5-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir - Persistierende Toxititäten (CTCAE-Grad ≥2), die durch eine frühere Krebstherapie verursacht wurden, ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie mit CTCAE-Grad 3 - Patienten mit MDS/AML - Große Operation innerhalb von 2 Wochen vor dem Start der Studienbehandlung; Patienten mussten sich von jeglichen Auswirkungen einer großen Operation erholt haben - Immungeschwächte Patienten, z. B. Patienten mit HIV - Patienten mit klinisch relevanten unkontrollierten Erkrankungen wurden nicht zugelassen (z. B. eine aktive Infektion, die intravenöse Antibiotika erfordert, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, rezenter (3 Monate) Myokardinfarkt, ausgedehnte bilaterale interstitielle Lungenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, die die Fähigkeit des Patienten, die Studienverfahren einzuhalten, einschränken, und alle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anderen medizinischen Bedingungen, die nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Toxizitätsrisiko für den Patienten darstellen. Hinweis: medikamentös behandelter und kontrollierter Diabetes war zulässig - Patienten mit zuvor behandelten Metastasen des ZNS konnten unter folgenden Bedingungen eingeschlossen werden: Krankheit außerhalb des ZNS; keine Hinweise auf ein zwischenzeitliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen Abschluss der ZNS-gesteuerten Therapie und des radiologischen Screenings der Studie; keine Vorgeschichte intrakranieller Blutungen oder Rückenmarksblutungen; mindestens 2 Wochen zwischen Abschluss der Strahlentherapie; Genesung einer bedeutenden (Grad ≥3) akuten Toxizität, ohne dass weiterhin ≥10 mg Prednison pro Tag oder eine andere äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids erforderlich ist - Patienten, die unfähig waren oral verabreichte Medikamente zu schlucken, und Patienten mit gastrointestinalen Störungen, die wahrscheinlich die Aufnahme des Studienmedikaments beeinträchtigen - Schwangere oder stillende Frauen - Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation - Patienten mit bekannter Hypersensitivität auf Olaparib oder auf einen der sonstigen Bestandteile des Produkts - Komplette Bluttransfusion innerhalb der letzten 120 Tage vor Eintritt in die Studie, die den gBRCA-Test stören kann
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 59 Zentren in 12 Ländern: USA (13), Deutschland (8), Frankreich (7), Israel (7), Spanien (7), UK (6), Italien (4), Belgien (2), Südkorea (2),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Australien (1), Kanada (1), Niederlande (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Therapie: 300 mg zweimal täglich (600 mg pro Tag) zur oralen Einnahme Vergleichstherapie: Placebo zweimal täglich zur oralen Einnahme
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	Primäre Zielkriterien: Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie gegenüber Placebo anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch BICR-Beurteilung und mittels modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1. Sekundäre Zielkriterien: - Beurteilung der Wirksamkeit durch Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur zweiten Progression (PFS2), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST), Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT), objektive Ansprechrate (ORR, BICR-beurteilt mittels modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1) und Krankheitskontrollrate zu Woche 16 (DCR, BICR-beurteilt mittels modifizierter RECIST-Kriterien Version 1.1). - Beurteilung der Auswirkungen der Olaparib-Therapie gegenüber Placebo auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels EORTC QLQ-C30). - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Erhaltungstherapie mit Olaparib als Monotherapie durch Nebenwirkungen, körperliche Untersuchungen, Vitalfunktionen einschließlich Blutdruck, Puls, EKG

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Laborergebnisse einschließlich klinischer Chemie und Hämatologie.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Insgesamt würden 87 PFS-Ereignisse in der Studie eine Power von 80% haben, um ein statistisch signifikantes PFS für einen einseitigen Test mit α=0,025 zu zeigen, wenn der angenommene wahre Behandlungseffekt ein HR=0,54 aufweist; Dies ist gleichbedeutend mit einer medianen Verlängerung des PFS um 3,4 Monate im Vergleich zu einem angenommenen medianen PFS unter Placebo von 4 Monaten unter Annahme einer Exponentialverteilung des PFS. Es war geplant ungefähr 145 Patienten zu rekrutieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse für PFS soll in Form einer Futility-Analyse stattfinden, wenn etwa 50% der erforderlichen PFS-Ereignisse für die finale PFS-Analyse eingetreten sind (etwa 44 Ereignisse). Die Beurteilung der Futilität basiert auf der Wahrscheinlichkeit, dass sich statistisch signifikante Daten für den primären Endpunkt ergeben, wenn die endgültige Anzahl von PFS-Ereignissen (n=87) erreicht ist. Wenn die Wahrscheinlichkeit <20% beträgt, hat das IDCM die Möglichkeit die Studie für gescheitert zu erklären. Für OS wird eine Interimanalyse durchgeführt zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (bei etwa 87 PFS-Ereignissen). Die finale OS-Analyse soll stattfinden, wenn etwa 106 OS-Ereignisse vorliegen. Etwa 12 Monate nach der finalen OS-Analyse ist noch eine weitere, explorative OS-Analyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungsschema mit IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (unstratifiziert) mit einer gemeinsamen Randomisierungsliste für alle Zentren
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	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.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt kontaktiert das IVRS/IWRS Zentrale Randomisierungssystem, um einen E-Code für den Patienten zu erhalten, sobald die Eignung zur Teilnahme an der Studie festgestellt wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Studienmedikament und Placebo waren optisch identisch (Tabletten und Verpackungen).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** Alle Wirksamkeitsendpunkte werden gemäß dem ITT-Prinzip auf Basis der FAS-Population analysiert. Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte wird die PRO-Population und für die Verträglichkeit die SAS-Population verwendet. <u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient Reported Outcome Analysis Set (PRO): Teilpopulation der FAS bestehend aus allen Patienten, die einen auswertbaren Baseline-Wert für EORTC QLQ-C30 oder EORTC QLQ-PAN26 haben, wobei auswertbar bedeutet, dass mindestens eine Subskala aus mindestens einem der beiden Fragebögen zu Baseline ausgewertet werden kann. Safety-Analysis-Set (SAS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppen entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Patienten, die mindestens eine Dosis Olaparib erhalten haben, werden dem Olaparib-Arm zugeteilt, auch wenn es sich dabei um einen Patienten handelt, der in den Placebo-Arm randomisiert wurde und Olaparib fälschlicherweise erhalten hat. **Analyse des primären Zielkriteriums:** Das PFS (beurteilt durch das BICR) wird mittels unstratifizierter Log-Rank-Teststatistik analysiert. Zusätzlich wird eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Außerdem werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt (z. B. Analyse nur der Patienten mit bestätigter gBRCA-Mutation anhand Myriad-Test, Analyse nach Beurteilung des Prüfarztes). **Analyse der sekundären Zielkriterien:** - Analysen zu OS, PFS2, TDT, TFST und TSST werden mit den gleichen Methoden durchgeführt wie für das primäre Zielkriterium (inkl.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalyse für Patienten mit bestätigter gBRCA-Mutation). - Die ORR gemäß BICR-Beurteilung wird mittels logistischer Regression ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich die ORR gemäß Prüfarzt ausgewertet. - Die HRQoL wird anhand einer MMRM-Analyse für die adjustierte mittlere Veränderung zu Baseline ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse wird eine logistische Regression der Verbesserungsrate gemacht. Außerdem wird ein unstratifizierter Log-Rank-Test für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der HRQoL gemacht. Als Sensitivitätsanalyse werden hier Auswertungen mit alternativen Zensierungsregeln gemacht. - Die Verträglichkeit wird deskriptiv dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen bezüglich des PFS werden für folgende Subgruppen durchgeführt: - vorherige Chemotherapie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin/Cisplatin vs. andere) - Art der vorherigen Chemotherapie (Doublette vs. Triplett vs. andere) - Zeit zwischen Erstbehandlung und Randomisierung (≤6 Monate vs. >6 Monate) - Bestes Ansprechen auf Erstbehandlung (SD vs. PR/CR) - Vorhandensein eines Gallenstents (ja vs. nein) - Messbare Erkrankung zu Baseline (ja vs. nein/NED) - gBRCA-Mutation (BRCA1 vs. BRCA2 vs. BRCA1/2 vs. keine gBRCA-Mutation) - Alter (≥65 Jahre vs. <65 Jahre) - Ethnische Herkunft (kaukasisch vs. andere) - Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Olaparib-Gruppe: a) 92 b) 90 c) 92 Placebo-Gruppe: a) 62 b) 61 c) 62
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Olaparib-Gruppe: Entscheidung des Patienten: 3 Einschlusskriterien nicht erfüllt: 0 Tod: 40 Lost to follow-up: 0 andere Gründe: 0 Placebo-Gruppe: Entscheidung des Patienten: 1 Einschlusskriterien nicht erfüllt: 1 Tod: 29 Lost to follow-up: 2 andere Gründe: 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 16.12.2014 1. Datenschnitt: 15.01.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase, AML: Akute myeloische Leukämie, AST:Aspartat-Aminotransferase, BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee, BoR: Bestes Gesamtansprechen, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CR: Vollständiges Ansprechen, CT: Computertomografie, CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events, CYP P450: Cytochrom P450, DCR: Krankheitskontrollrate, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EKG: Elektrokardiogramm, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, FAS: Full-Analysis-Set, FDA: Food and Drug Administration, FOLFIRINOX: 5-FU+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin, gBRCA1/2: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation 1/2, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, HR: Hazard Ratio, HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, IDMC: Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee, ITT: Intention to Treat, IVRS/IWRS: Interaktives Sprachdialogsystem, KI: Konfidenzintervall, MDS: Myelodisplastisches Syndrom, MID: Minimal Important Difference, MMRM: Mixed Effect Model Repeat Measurement, MRT: Magnetresonanztomografie, MTD: Maximal tolerierbare Dosis, NED: No Evidence of Disease, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase, PFS: Progressionsfreies Überleben, PFS2: Progressionsfreies Überleben 2, PR: Partielles Ansprechen, PRO: Patientenberichteter Endpunkt, QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire and Pancreatic Cancer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Module, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SAS: Safety-Analysis-Set, SD: Stabiler Erkrankungszustand, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch, TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie, TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, ULN: Oberer Normwertbereich, ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 113: Flow-Chart der POLO-Studie (Datenschnitt: 15.01.2019)
n: Anzahl Patienten

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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POLO (D081FC00001)

Studie: POLO (D081FC00001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AstraZeneca. 2019. Clinical Study Report: Olaparib - D081FC00001. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum-Based Chemotherapy.	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung. Es erfolgt eine Verblindung der Studientherapie für die Patienten und für die Prüfärzte. 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des OS wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Unter Einbezug aller angeführten Aspekte wird das endpunktbezogeneVerzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des PFS wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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: Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des PFS2 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 ersten Folgetherapie (TFST)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des TFST wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 zweiten Folgetherapie (TSST)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des TSST wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 (EORTC QLQ-C30)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des EORTC QLQ-C30 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 (EORTC QLQ-PAN26)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse der EORTC QLQ-PAN26 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 (EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse der EQ-5D VAS wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des EORTC QLQ-C30 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PAN26)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse des EORTC QLQ-PAN26 wurde auf Basis der ITT-Population (Full-Analysis-Set (FAS)) 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: Unerwünschte Ereignisse (UE)
Aufgrund der einheitlichen Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für alle betrachteten Endpunkte der Kategorie UE gemeinsam betrachtet.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten 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:

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 POLO-Studie handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl die Prüfärzte als auch die Patienten waren verblindet. Die Analyse der UE wurde auf Basis des Safety-Analysis-Sets (SAS) berechnet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

Seite

Anhang 4-G1: EORTC QLQ-C30 Mittelwert über die Zeit ... 379
Anhang 4-G2: EORTC QLQ-PAN26 Mittelwert über die Zeit ... 402
Anhang 4-G3: EQ-5D VAS Mittelwert über die Zeit ... 430
Anhang 4-G4: UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven ... 432
Anhang 4-G5: UE nach SOC und PT mit CTCAE-Grad 1+2 einer Häufigkeit ≥ 10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven ... 449
Anhang 4-G6: UE nach SOC und PT mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit ≥ 5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven ... 465
Anhang 4-G7: SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven ... 469
Anhang 4-G8: Subgruppenanalysen: OS ... 472
Anhang 4-G9: Subgruppenanalysen: PFS ... 476
Anhang 4-G10: Subgruppenanalysen: PFS2 ... 478
Anhang 4-G11: Subgruppenanalysen: TFST ... 481
Anhang 4-G12: Subgruppenanalysen: TSST ... 484
Anhang 4-G13: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-C30 ... 487
Anhang 4-G13.1: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ... 487
Anhang 4-G13.2: Verbesserungsrate ... 509
Anhang 4-G13.3: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ... 555
Anhang 4-G13.4: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM ... 585
Anhang 4-G14: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-PAN26 ... 693
Anhang 4-G14.1: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ... 693
Anhang 4-G14.2: Verbesserungsrate ... 714
Anhang 4-G14.3: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ... 766
Anhang 4-G14.4: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM ... 791
Anhang 4-G15: Subgruppenanalysen: EQ-5D VAS ... 914
Anhang 4-G15.1: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ... 914
Anhang 4-G15.2: Verbesserungsrate ... 917
Anhang 4-G15.3: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung ... 921
Anhang 4-G15.4: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM ... 924
Anhang 4-G16: Subgruppenanalysen: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ... 932
Anhang 4-G17: Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme ... 943
Anhang 4-G18: Subgruppenanalysen: Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme ... 948

Anhang 4-G1: EORTC QLQ-C30 Mittelwert über die Zeit

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 45

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

			Result					
Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	70.41	18.677	25.0	66.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	68.67	17.634	8.3	66.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	68.92	20.286	16.7	70.83	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	66	73.61	17.938	25.0	75.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	72.73	19.737	16.7	66.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	73.44	19.649	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	41	73.37	19.827	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	72.81	19.247	25.0	70.83	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	71.90	20.220	25.0	66.67	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	70.83	20.412	16.7	75.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	74.43	17.808	25.0	75.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	80.86	11.968	58.3	83.33	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	78.99	15.048	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	77.78	16.102	41.7	83.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	77.92	15.120	50.0	79.17	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	74.02	18.606	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	75.49	16.789	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	77.78	16.567	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	75.00	17.213	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	73.89	15.387	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	73.08	14.090	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	80.56	17.528	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	75.76	16.438	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	77.50	13.059	58.3	79.17	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	74.07	16.375	41.7	75.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	77.78	11.024	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	77.08	13.176	58.3	79.17	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	73.81	8.909	66.7	66.67	83.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	77.78	13.608	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	4	75.00	9.623	66.7	75.00	83.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 31 WEEK 120	6	73.61	13.351	50.0	79.17	83.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	76.67	14.907	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	79.17	15.957	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	81.25	14.232	66.7	79.17	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	77.08	20.833	50.0	79.17	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	75.00	16.667	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	77.78	25.459	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	69.44	26.788	50.0	58.33	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	83.33	28.868	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	83.33	16.667	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	63.89	12.729	50.0	66.67	75.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	50.00	0.000	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	56.67	25.085	0.0	50.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	60.26	21.384	16.7	66.67	100.0
EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	74.28	19.824	0.0	79.17	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	75.31	15.940	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	75.00	21.714	25.0	83.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	74.07	17.341	33.3	79.17	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	79.71	17.009	41.7	83.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	82.46	17.979	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	85.26	14.889	50.0	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	9	85.19	17.067	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	84.52	13.968	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	92.86	8.909	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	92.86	8.909	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	90.48	10.125	75.0	91.67	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	87.50	16.457	66.7	95.83	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	86.67	13.944	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	79.17	25.909	41.7	87.50	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	81.25	21.916	50.0	87.50	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	85.42	14.232	66.7	87.50	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	85.42	14.232	66.7	87.50	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	85.42	19.691	58.3	91.67	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	77.78	25.459	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	72.22	25.459	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	79.17	17.678	66.7	79.17	91.7
		CYCLE 24 WEEK 92	2	66.67	23.570	50.0	66.67	83.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	75.00	35.355	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	2	75.00	35.355	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	75.00	35.355	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	79.17	29.463	58.3	79.17	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	70.83	41.248	41.7	70.83	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	61.74	22.756	0.0	66.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	53.27	21.074	16.7	50.00	91.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	83.33	14.873	40.0	86.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	81.24	17.511	20.0	86.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	81.60	17.145	33.3	86.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	67	84.38	17.621	26.7	86.67	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	85.33	16.500	40.0	86.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	86.42	14.809	40.0	86.67	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	87.44	13.894	40.0	86.67	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	87.37	14.769	46.7	93.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	86.67	16.169	46.7	93.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	85.42	17.876	26.7	90.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	88.97	14.505	46.7	93.33	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	89.88	12.316	60.0	93.33	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	89.57	10.978	60.0	86.67	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	89.84	12.757	60.0	93.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	90.33	11.940	60.0	93.33	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	88.63	13.284	60.0	86.67	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	88.63	12.194	53.3	93.33	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	84.44	19.787	26.7	93.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	89.17	11.895	60.0	93.33	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	88.89	11.174	66.7	93.33	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	90.26	8.867	73.3	93.33	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	91.11	12.172	60.0	96.67	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	10	90.67	8.433	80.0	93.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	92.67	10.634	73.3	100.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	86.67	19.437	40.0	93.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	88.89	13.744	60.0	93.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	91.67	10.541	73.3	96.67	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	8	92.50	9.718	73.3	96.67	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	91.11	10.037	73.3	93.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	92.22	10.681	73.3	96.67	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 31 WEEK 120	6	90.00	13.824	66.7	96.67	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	88.00	16.600	60.0	93.33	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	88.33	11.386	73.3	90.00	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	85.00	17.533	60.0	90.00	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	90.00	11.547	73.3	93.33	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	85.00	8.389	73.3	86.67	93.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	91.11	7.698	86.7	86.67	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	91.11	7.698	86.7	86.67	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	93.33	6.667	86.7	93.33	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	93.33	6.667	86.7	93.33	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	91.11	7.698	86.7	86.67	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	93.33	6.667	86.7	93.33	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	88.89	3.849	86.7	86.67	93.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	86.67	9.428	80.0	86.67	93.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	86.67	NC	86.7	86.67	86.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	86.67	NC	86.7	86.67	86.7
		CYCLE 47 WEEK 184	1	86.67	NC	86.7	86.67	86.7
		CYCLE 48 WEEK 188	1	86.67	NC	86.7	86.67	86.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	86.67	NC	86.7	86.67	86.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	72.67	24.771	6.7	76.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	79.74	21.948	20.0	86.67	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	84.86	15.206	46.7	86.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	84.75	12.846	46.7	86.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	86.32	14.261	53.3	93.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	85.37	15.103	40.0	93.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	88.12	14.489	40.0	93.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	92.98	10.055	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	92.31	10.127	73.3	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	9	92.59	11.277	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	91.43	13.174	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	95.24	9.974	73.3	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	6	94.44	10.681	73.3	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	97.14	5.245	86.7	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	93.33	13.333	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	94.67	8.692	80.0	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	90.00	20.000	60.0	100.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	88.33	23.333	53.3	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	93.33	13.333	73.3	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	90.00	20.000	60.0	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	86.67	17.638	66.7	93.33	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	76.67	32.998	53.3	76.67	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	86.67	18.856	73.3	86.67	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	78.94	21.802	0.0	83.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	76.78	20.285	0.0	80.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	76.97	25.686	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	77.51	23.344	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	76.13	23.744	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	67	78.36	22.288	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	79.70	21.681	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	76.60	24.978	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	74.81	22.529	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	80.26	24.154	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	76.67	28.354	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	76.04	27.740	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	81.03	21.234	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	80.25	24.036	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	81.16	20.904	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	78.57	21.176	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	80.00	20.662	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	77.45	18.579	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	78.43	20.211	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	81.11	19.787	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	77.08	19.124	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	78.89	17.213	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	80.77	17.803	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	80.56	15.624	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	10	85.00	16.574	66.7	91.67	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	78.33	23.636	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	72.22	32.275	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	75.93	23.733	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	91.67	15.430	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	8	87.50	17.252	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	80.56	16.387	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	83.33	14.907	66.7	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 31 WEEK 120	6	75.00	25.276	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	76.67	27.889	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	75.00	21.517	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	75.00	16.667	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	75.00	16.667	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	66.67	30.429	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	83.33	16.667	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	66.67	16.667	50.0	66.67	83.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	75.00	11.785	66.7	75.00	83.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 47 WEEK 184	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	64.00	32.184	0.0	66.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	66.67	29.059	0.0	66.67	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	79.89	22.676	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	86.42	18.048	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	82.48	25.058	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	85.19	21.741	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	84.78	27.484	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	92.11	17.889	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	96.15	9.986	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	94.44	11.785	66.7	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 9 WEEK 32	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	6	94.44	13.608	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	94.44	13.608	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	93.33	14.907	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	87.50	15.957	66.7	91.67	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	77.78	19.245	66.7	66.67	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	66.67	0.000	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	75.00	35.355	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	74.24	29.739	0.0	83.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	68.97	32.035	0.0	66.67	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	79.03	19.908	0.0	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 2 WEEK 4	83	81.79	17.305	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	78.30	20.024	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	66	79.80	20.363	25.0	83.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	76.67	24.449	8.3	83.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	78.99	20.193	25.0	83.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	41	77.03	25.054	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	79.17	24.102	8.3	87.50	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	77.86	23.995	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	79.17	23.570	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	82.76	20.159	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	85.19	21.350	0.0	91.67	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	83.33	22.332	16.7	91.67	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	79.76	21.822	8.3	83.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	81.25	16.857	41.7	83.33	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	83.82	19.867	16.7	91.67	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	75.98	17.150	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	78.33	19.365	41.7	75.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	76.56	16.448	41.7	75.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	82.78	13.535	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	81.41	14.090	58.3	75.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	82.18	13.580	66.7	76.39	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	84.85	14.346	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	84.17	14.933	58.3	87.50	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	84.26	14.096	66.7	91.67	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	78.70	13.889	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	82.29	16.328	58.3	87.50	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	75.00	11.785	58.3	75.00	91.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	76.39	15.290	58.3	75.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	4	75.00	11.785	66.7	70.83	91.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	70.83	22.205	41.7	75.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	70.00	17.280	41.7	75.00	83.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 33 WEEK 128	4	75.00	18.002	58.3	70.83	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	75.00	18.002	58.3	70.83	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	68.75	14.232	50.0	70.83	83.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	72.92	20.833	50.0	70.83	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	69.44	29.266	41.7	66.67	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	66.67	28.868	50.0	50.00	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	69.44	20.972	50.0	66.67	91.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	72.22	25.459	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	66.67	16.667	50.0	66.67	83.3
		CYCLE 42 WEEK 164	3	72.22	25.459	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	58.33	22.048	33.3	66.67	75.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	58.33	11.785	50.0	58.33	66.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	41.67	NC	41.7	41.67	41.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	58.33	NC	58.3	58.33	58.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	69.33	25.334	16.7	66.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	69.23	29.417	0.0	70.83	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	85.06	15.977	50.0	91.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	82.87	20.116	16.7	91.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	82.05	19.169	33.3	91.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	84.26	18.124	41.7	91.67	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	86.96	19.756	33.3	91.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	90.35	15.281	41.7	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	90.38	12.194	66.7	91.67	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	95.37	8.448	75.0	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	92.86	10.125	75.0	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 10 WEEK 36	7	96.43	6.557	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	95.24	8.133	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	95.24	9.449	75.0	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	93.06	11.076	75.0	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	90.00	14.907	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	89.58	20.833	58.3	100.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	87.50	14.434	66.7	91.67	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	85.42	29.167	41.7	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	95.83	8.333	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	80.56	33.679	41.7	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	80.56	33.679	41.7	100.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	79.17	29.463	58.3	79.17	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	87.50	17.678	75.0	87.50	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	2	79.17	29.463	58.3	79.17	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	79.17	29.463	58.3	79.17	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	70.83	41.248	41.7	70.83	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	71.21	22.623	8.3	75.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	68.97	22.592	25.0	75.00	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	83.52	20.021	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	83.13	21.542	0.0	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 3 WEEK 8	74	82.43	20.252	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	66	83.33	21.878	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	84.24	20.138	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	82.64	25.020	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	41	82.93	21.242	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	86.40	19.703	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	81.90	26.926	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	84.90	23.325	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	85.63	23.027	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	83.95	22.400	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	81.16	24.774	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	80.95	24.881	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	83.33	20.233	33.3	91.67	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	76.47	22.866	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	82.35	19.957	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	82.22	20.380	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	80.21	21.273	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	82.22	20.380	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	82.05	22.008	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	81.94	18.060	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	84.85	17.408	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	78.33	22.292	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	77.78	20.412	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	77.78	22.048	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	77.08	19.796	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	71.43	18.545	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	77.78	20.184	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	4	62.50	15.957	50.0	58.33	83.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	72.22	27.217	33.3	75.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	80.00	21.731	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	70.83	25.000	50.0	66.67	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 34 WEEK 132	4	70.83	25.000	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	75.00	21.517	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	70.83	25.000	50.0	66.67	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	72.22	34.694	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	66.67	44.096	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	66.67	44.096	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	72.22	34.694	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	72.22	34.694	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	72.22	34.694	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	72.22	34.694	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	58.33	35.355	33.3	58.33	83.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	81.00	22.840	0.0	83.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	80.13	24.953	0.0	83.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	88.51	18.524	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	88.89	18.315	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	87.18	22.769	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	88.89	21.455	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	89.13	22.813	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	93.86	13.845	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	91.03	18.777	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	90.74	14.699	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	92.86	13.113	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	95.24	8.133	83.3	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 11 WEEK 40	7	90.48	13.113	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	92.86	13.113	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	91.67	13.944	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	83.33	28.868	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	83.33	33.333	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	87.50	25.000	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	83.33	28.868	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	2	75.00	35.355	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	86.74	19.216	33.3	100.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	79.31	20.728	33.3	83.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	76.40	24.206	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	77.31	24.635	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	76.13	26.328	0.0	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 4 WEEK 12	66	79.04	22.132	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	75.15	25.634	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	78.82	21.673	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	41	78.86	25.007	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	76.75	29.137	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	81.90	22.641	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	76.04	31.377	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	82.76	25.775	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	80.25	27.749	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	81.88	21.269	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	80.16	22.123	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	83.33	17.934	50.0	91.67	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	78.43	20.211	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	84.31	16.106	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	81.11	20.766	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	85.42	17.078	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	83.33	17.817	50.0	83.33	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	84.62	22.008	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	86.11	15.624	66.7	91.67	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	87.88	18.395	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	85.00	21.445	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	81.48	24.216	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	87.04	18.215	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	93.75	12.400	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	88.10	15.853	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	88.89	17.213	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	4	66.67	27.217	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	83.33	18.257	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	86.67	18.257	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	83.33	19.245	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	83.33	19.245	66.7	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 35 WEEK 136	4	79.17	15.957	66.7	75.00	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	83.33	19.245	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	77.78	38.490	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	77.78	38.490	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	66.67	47.140	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 47 WEEK 184	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	66.67	32.121	0.0	66.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	66.03	26.449	16.7	66.67	100.0
EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	77.30	23.300	33.3	83.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	84.57	22.629	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	84.62	28.711	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	87.50	24.357	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	89.86	21.165	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	93.86	16.860	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	97.44	9.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	94.44	11.785	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	6	94.44	13.608	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	87.50	25.000	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	91.67	16.667	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	75.00	35.355	50.0	75.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	79.17	29.229	0.0	91.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	71.26	30.827	0.0	83.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	30.71	22.224	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	32.80	21.736	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	35.36	23.073	0.0	33.33	88.9
		CYCLE 4 WEEK 12	67	29.10	22.662	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	29.09	25.525	0.0	22.22	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 6 WEEK 20	47	32.39	22.798	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	42	28.70	22.953	0.0	33.33	77.8
		CYCLE 8 WEEK 28	38	29.09	26.766	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	31.75	27.633	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	29.86	24.674	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	24.14	21.836	0.0	22.22	88.9
		CYCLE 12 WEEK 44	27	24.28	24.852	0.0	22.22	88.9
		CYCLE 13 WEEK 48	23	25.60	23.315	0.0	33.33	88.9
		CYCLE 14 WEEK 52	21	25.93	25.174	0.0	22.22	88.9
		CYCLE 15 WEEK 56	20	28.33	22.934	0.0	27.78	77.8
		CYCLE 16 WEEK 60	17	28.76	22.926	0.0	33.33	77.8
		CYCLE 17 WEEK 64	17	28.76	24.551	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	15	33.33	30.284	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	29.17	22.906	0.0	27.78	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	31.11	25.956	0.0	33.33	77.8
		CYCLE 21 WEEK 80	13	28.21	26.300	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	22.22	21.188	0.0	27.78	55.6
		CYCLE 23 WEEK 88	11	23.23	23.546	0.0	33.33	55.6
		CYCLE 24 WEEK 92	10	22.22	24.003	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	29.63	32.867	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	29.63	24.845	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	20.83	18.245	0.0	27.78	44.4
		CYCLE 28 WEEK 108	8	23.61	20.945	0.0	33.33	55.6
		CYCLE 29 WEEK 112	6	22.22	18.592	0.0	27.78	44.4
		CYCLE 30 WEEK 116	6	26.85	26.391	0.0	25.00	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	31.48	25.740	0.0	38.89	55.6
		CYCLE 32 WEEK 124	5	28.89	28.974	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	30.56	21.033	0.0	38.89	44.4
		CYCLE 34 WEEK 132	4	25.00	16.667	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	30.56	21.033	0.0	38.89	44.4
		CYCLE 36 WEEK 140	4	36.11	27.778	0.0	38.89	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 37 WEEK 144	3	25.93	23.130	0.0	33.33	44.4
		CYCLE 38 WEEK 148	3	25.93	23.130	0.0	33.33	44.4
		CYCLE 39 WEEK 152	3	29.63	16.973	11.1	33.33	44.4
		CYCLE 40 WEEK 156	3	25.93	23.130	0.0	33.33	44.4
		CYCLE 41 WEEK 160	3	25.93	23.130	0.0	33.33	44.4
		CYCLE 42 WEEK 164	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	40.74	6.415	33.3	44.44	44.4
		CYCLE 44 WEEK 172	2	50.00	23.570	33.3	50.00	66.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	44.44	NC	44.4	44.44	44.4
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	22.22	NC	22.2	22.22	22.2
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	42.00	31.209	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	33.76	23.827	0.0	33.33	88.9
EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	27.59	21.453	0.0	27.78	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	25.72	20.227	0.0	33.33	88.9
		CYCLE 3 WEEK 8	39	21.08	23.194	0.0	22.22	88.9
		CYCLE 4 WEEK 12	36	18.83	21.712	0.0	16.67	88.9
		CYCLE 5 WEEK 16	23	20.29	24.539	0.0	22.22	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	13.45	16.801	0.0	0.00	55.6
		CYCLE 7 WEEK 24	13	8.55	11.253	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	14.699	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	9.52	13.500	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	6.35	10.843	0.0	0.00	22.2
		CYCLE 11 WEEK 40	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	9.26	14.768	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	14.487	0.0	11.11	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	21.276	0.0	11.11	44.4
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	11.11	22.222	0.0	0.00	44.4
		CYCLE 19 WEEK 72	4	11.11	22.222	0.0	0.00	44.4
		CYCLE 20 WEEK 76	4	13.89	27.778	0.0	0.00	55.6
		CYCLE 21 WEEK 80	3	18.52	32.075	0.0	0.00	55.6
		CYCLE 22 WEEK 84	3	29.63	33.945	0.0	22.22	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	2	27.78	39.284	0.0	27.78	55.6
		CYCLE 25 WEEK 96	2	22.22	31.427	0.0	22.22	44.4
		CYCLE 26 WEEK 100	2	27.78	39.284	0.0	27.78	55.6
		CYCLE 27 WEEK 104	2	27.78	39.284	0.0	27.78	55.6
		CYCLE 28 WEEK 108	2	27.78	39.284	0.0	27.78	55.6
		CYCLE 29 WEEK 112	2	22.22	31.427	0.0	22.22	44.4
		CYCLE 30 WEEK 116	2	22.22	31.427	0.0	22.22	44.4
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	32.83	25.804	0.0	33.33	88.9
		30-DAY FOLLOW-UP	29	41.38	27.841	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	17.60	20.925	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	19.08	20.682	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	18.69	21.181	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 4 WEEK 12	67	20.40	25.096	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	18.79	22.002	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 6 WEEK 20	48	20.14	21.733	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 7 WEEK 24	42	17.46	19.807	0.0	16.67	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	38	17.98	24.317	0.0	8.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	20.00	25.179	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 10 WEEK 36	32	24.48	27.101	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	17.82	18.862	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	14.81	20.325	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	23	17.39	18.449	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	10.32	13.412	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	20	10.00	15.672	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	24.51	27.079	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	11.76	15.326	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	15.56	27.070	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	16.67	18.257	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	14.44	18.758	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	16.67	18.002	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	13.89	15.624	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	12.12	16.817	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	11.67	20.861	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	11.11	22.048	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	9.26	14.699	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	8.33	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	8.33	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	8.33	9.129	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 30 WEEK 116	6	11.11	13.608	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	8.33	13.944	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	13.33	21.731	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	8.33	9.623	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	16.67	23.570	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 39 WEEK 152	3	11.11	9.623	0.0	16.67	16.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	22.22	9.623	16.7	16.67	33.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	0.000	16.7	16.67	16.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	16.67	NC	16.7	16.67	16.7
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	37.33	31.327	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	44.23	33.314	0.0	50.00	100.0
EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	14.94	19.668	0.0	8.33	83.3
		CYCLE 2 WEEK 4	54	14.51	19.970	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	18.38	28.044	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	23.15	30.674	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	21.01	29.395	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	20.18	28.642	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	12.82	19.429	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	18.634	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	14.29	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	11.90	18.545	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	7.14	13.113	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	14.29	20.250	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	13.89	22.153	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	20.83	31.549	0.0	8.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 17 WEEK 64	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	16.67	28.868	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	16.67	28.868	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	25.00	35.355	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	25.00	35.355	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	25.00	35.355	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	25.00	35.355	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	36.74	27.976	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	34.48	26.701	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	7.30	17.936	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 2 WEEK 4	83	11.04	15.892	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 3 WEEK 8	74	12.16	16.156	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 4 WEEK 12	67	9.45	15.684	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	9.39	17.499	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	11.70	18.361	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	42	11.90	18.510	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 8 WEEK 28	38	10.09	14.258	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	10.00	15.760	0.0	0.00	50.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 10 WEEK 36	32	12.50	22.401	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	4.60	7.581	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	6.79	12.454	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	7.25	12.129	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	3.97	7.274	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	3.33	6.840	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	7.84	16.789	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	5.88	10.106	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	15	12.22	26.327	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	12.50	20.638	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	6.67	10.541	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	13	6.41	18.682	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	5.56	12.975	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	4.55	7.785	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	1.67	5.270	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	11.11	27.639	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 26 WEEK 100	9	5.56	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	2.08	5.893	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 28 WEEK 108	8	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	5.56	8.607	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 30 WEEK 116	5	16.67	37.268	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	2.78	6.804	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 32 WEEK 124	5	3.33	7.454	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 34 WEEK 132	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 39 WEEK 152	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 41 WEEK 160	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 42 WEEK 164	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 43 WEEK 168	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	16.33	25.083	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	19.23	26.538	0.0	8.33	83.3
EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	9.77	20.480	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	2.47	6.797	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 3 WEEK 8	39	5.13	12.770	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	36	8.33	16.183	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 5 WEEK 16	23	8.70	19.378	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	19	5.26	11.184	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	2.56	6.259	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	1.85	5.556	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	11.90	15.853	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	2.38	6.299	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	7.14	13.113	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	3.33	7.454	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	16.67	16.667	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 24 WEEK 92	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 26 WEEK 100	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	25.00	35.355	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	8.71	19.847	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	21.26	26.313	0.0	16.67	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	10.11	20.964	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	10.04	19.293	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	9.46	17.024	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	67	10.45	18.540	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	55	10.30	16.817	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	46	14.49	20.670	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	42	13.49	16.560	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	38	13.16	21.280	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	35	13.33	27.056	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	31	11.83	20.273	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 11 WEEK 40	29	11.49	20.463	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	12.35	18.829	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	23	14.49	19.659	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	9.52	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	20	6.67	13.680	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	17	5.88	17.620	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	5.88	17.620	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	15	17.78	21.331	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	16	10.42	20.069	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	11.11	20.574	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	12.82	21.681	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	5.56	12.975	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	15.15	22.918	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	13.33	23.307	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	14.81	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	11.11	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	4.17	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	8.33	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 34 WEEK 132	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	15.33	21.518	0.0	0.00	66.7
		30-DAY FOLLOW-UP	26	11.54	24.841	0.0	0.00	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	9.77	18.741	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	6.17	13.070	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 3 WEEK 8	39	7.69	14.228	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 4 WEEK 12	36	9.26	15.142	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 5 WEEK 16	23	8.70	18.027	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	19	8.77	18.732	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	7.69	14.618	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	14.81	17.568	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	11.11	27.217	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	18.18	28.261	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	18.39	24.537	0.0	0.00	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	16.48	29.355	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	82	19.11	27.731	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	19.82	26.414	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	67	14.93	24.811	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	16.36	26.351	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	17.02	26.804	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	42	18.25	24.641	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	38	18.42	29.711	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	12.38	22.989	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	32	14.58	26.690	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	8.05	19.221	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 12 WEEK 44	27	8.64	21.863	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	23	5.80	12.918	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	21	3.17	10.026	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	20	3.33	10.260	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	17	9.80	19.596	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	9.80	19.596	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	15	11.11	27.217	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	2.08	8.333	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	15	4.44	11.729	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	12	8.33	20.719	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	2.78	9.623	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	6.06	13.484	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	10.00	22.498	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	14.81	33.793	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	11.11	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	4.17	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 43 WEEK 168	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	34.67	36.861	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	28.21	27.797	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	12.07	21.356	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	4.32	11.302	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 3 WEEK 8	39	6.84	13.636	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 4 WEEK 12	36	7.41	18.014	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	23	7.25	22.375	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	3.51	10.510	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 20 WEEK 76	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	17.42	26.402	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	29.76	34.354	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	27.34	30.798	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	22.09	26.686	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	21.17	26.214	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	67	24.38	24.331	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	22.42	29.435	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	23.40	28.586	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	42	24.60	29.503	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	28.07	31.505	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	24.76	34.625	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	22.92	31.036	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	20.69	30.097	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	19.75	28.132	0.0	0.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	23	23.19	30.871	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	23.81	30.079	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	20.00	31.344	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	25.49	32.338	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	25.49	34.419	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	20.00	30.342	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	18.75	24.248	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	20.00	24.560	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	20.51	25.598	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	8.33	20.719	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	11	12.12	16.817	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	20.00	28.109	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	14.81	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	7.41	14.699	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	12.50	17.252	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	16.67	35.635	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 32 WEEK 124	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	30.67	29.996	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	37.18	33.102	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	16.67	23.570	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	17.90	24.837	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	15.38	26.320	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	23.15	28.530	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	15.94	26.342	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	14.04	20.233	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	15.38	22.008	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	14.81	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	14.29	17.817	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	33.33	27.842	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	32.18	25.947	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	14.98	23.034	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	12.45	24.809	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	16.22	24.824	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	66	14.65	21.978	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	12.73	23.562	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	16.67	25.728	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	41	17.89	25.925	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	15.79	21.556	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	35	14.29	24.636	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	31	13.98	20.681	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 11 WEEK 40	29	10.34	18.046	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	17.28	28.300	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	15.94	26.342	0.0	0.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 14 WEEK 52	21	14.29	19.920	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	16.67	29.617	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	19.61	29.009	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	17.65	20.809	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	15	20.00	30.342	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	18.75	24.248	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	17.78	24.774	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	10.26	21.014	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	13.89	22.285	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	11	15.15	17.408	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	6.67	14.055	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	9	11.11	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	9	14.81	17.568	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	16.67	17.817	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	12.50	17.252	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	22.00	27.446	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	24.36	27.580	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	10.92	21.071	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	9.26	23.718	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	38	8.77	20.036	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	15.74	30.327	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	8.70	18.027	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	19	7.02	17.843	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	5.13	12.518	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	7.41	22.222	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	33.33	47.140	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	9.85	18.440	0.0	0.00	66.7
		30-DAY FOLLOW-UP	29	12.64	24.257	0.0	0.00	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	17.98	25.651	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	82	14.23	22.849	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	15.32	24.169	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	66	12.63	21.693	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	55	15.15	25.514	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	10.42	18.394	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	41	11.38	20.561	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	38	5.26	14.553	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	35	13.33	21.693	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	32	9.38	17.422	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 11 WEEK 40	29	8.05	17.032	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	7.41	16.879	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	23	13.04	24.077	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	11.11	19.245	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 15 WEEK 56	20	13.33	19.941	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	11.76	20.211	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	11.76	20.211	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	15	11.11	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	16	10.42	20.069	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	11.11	20.574	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	10.26	21.014	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	13.89	22.285	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	11	9.09	21.556	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	16.67	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	14.81	17.568	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	9	18.52	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	16.67	25.198	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	8	8.33	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	16.67	40.825	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	13.33	29.814	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 46 WEEK 180	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	8.67	17.574	0.0	0.00	66.7
		30-DAY FOLLOW-UP	26	25.64	28.764	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea	Placebo bid (N=58)	Baseline	57	11.70	20.404	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	8.02	20.410	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	8.55	14.745	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 4 WEEK 12	36	8.33	16.667	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	23	5.80	12.918	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 6 WEEK 20	19	5.26	12.488	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	7.69	14.618	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	16.67	18.257	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	29.814	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	6.82	16.981	0.0	0.00	66.7
		30-DAY FOLLOW-UP	29	11.49	18.422	0.0	0.00	66.7
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	20.60	30.775	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	83	19.68	30.814	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	73	19.18	29.354	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	66	21.21	32.364	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	15.15	29.270	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	17.36	29.964	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	41	14.63	25.872	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	17.54	33.546	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	35	12.38	26.918	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	14.58	28.001	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	13.79	28.891	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	13.58	24.909	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	23	15.94	34.626	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	12.70	19.653	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	13.33	19.941	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 16 WEEK 60	17	9.80	19.596	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	13.73	29.009	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	15	17.78	30.516	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	12.50	26.874	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	13.33	24.560	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	12.82	28.991	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	16.67	30.151	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	15.15	34.524	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	9	18.52	37.680	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	18.52	37.680	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	22.22	44.096	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	20.83	39.591	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	6	27.78	44.305	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	11.11	27.217	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 32 WEEK 124	5	13.33	29.814	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	33.33	47.140	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 44 WEEK 172	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	14.67	27.897	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	20.51	34.094	0.0	0.00	100.0
EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	17.24	26.668	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	14.81	28.716	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	10.26	23.137	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	35	13.33	28.238	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	23	10.14	23.430	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	19	3.51	10.510	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	7.69	14.618	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.5.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-C30 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 24 WEEK 92	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	19.70	33.962	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	17.86	30.741	0.0	0.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanpra 08OCT2020:16:35 kvbv306

Anhang 4-G2: EORTC QLQ-PAN26 Mittelwert über die Zeit

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 54

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

				Result				
Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	15.44	15.758	0.0	12.50	66.7
		CYCLE 1 DAY 8	82	16.29	15.138	0.0	8.33	58.3
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	16.07	16.094	0.0	8.33	75.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	16.27	16.406	0.0	8.33	75.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	17.55	18.412	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	17.45	17.040	0.0	9.72	75.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	18.59	18.327	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	18.48	18.264	0.0	16.67	75.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	17.19	18.144	0.0	8.33	75.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	18.22	17.561	0.0	16.67	75.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	18.20	21.475	0.0	12.50	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	16.91	20.565	0.0	12.50	75.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	20.83	22.500	0.0	16.67	91.7
		CYCLE 11 WEEK 40	30	16.39	17.299	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	14.20	14.946	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 13 WEEK 48	24	14.58	13.516	0.0	12.50	41.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	11.11	11.883	0.0	8.33	41.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	18.75	18.511	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	16.67	16.667	0.0	8.33	58.3
		CYCLE 17 WEEK 64	17	12.75	13.215	0.0	8.33	41.7
		CYCLE 18 WEEK 68	14	15.48	17.559	0.0	8.33	58.3
		CYCLE 19 WEEK 72	16	16.15	16.796	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	18.89	22.375	0.0	16.67	75.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	19.23	18.753	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	13.89	14.361	0.0	12.50	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	12.88	13.624	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	14.17	21.534	0.0	4.17	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	16.67	30.334	0.0	0.00	91.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	9.26	12.805	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	9.38	12.148	0.0	4.17	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 28 WEEK 108	8	14.58	18.230	0.0	4.17	41.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	11.11	13.608	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	16.67	16.667	0.0	16.67	41.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	15.28	13.351	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	13.33	15.138	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	18.75	14.232	0.0	20.83	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	14.58	17.180	0.0	12.50	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	12.50	10.758	0.0	12.50	25.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	16.67	8.333	8.3	16.67	25.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	12.729	0.0	8.33	25.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	13.89	12.729	0.0	16.67	25.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	12.729	0.0	8.33	25.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	12.729	0.0	8.33	25.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	25.00	NC	25.0	25.00	25.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	36.83	27.771	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	36.42	26.769	0.0	33.33	91.7
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	12.50	12.990	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	12.65	16.408	0.0	8.33	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	16.12	20.034	0.0	8.33	83.3
		CYCLE 1 DAY 22	53	16.19	21.397	0.0	8.33	91.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 2 WEEK 4	54	15.43	18.415	0.0	8.33	58.3
		CYCLE 3 WEEK 8	39	16.03	24.060	0.0	8.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	21.62	26.092	0.0	16.67	91.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	18.56	26.469	0.0	8.33	91.7
		CYCLE 6 WEEK 20	18	12.50	15.978	0.0	8.33	58.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	12.82	15.068	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	17.59	18.373	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	13.10	15.105	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	11.90	17.910	0.0	0.00	41.7
		CYCLE 11 WEEK 40	6	6.94	13.351	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	8.909	0.0	16.67	16.7
		CYCLE 13 WEEK 48	6	20.83	23.422	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	18.33	25.276	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	14.58	29.167	0.0	0.00	58.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	16.67	28.868	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	20.83	29.463	0.0	20.83	41.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	58.33	NC	58.3	58.33	58.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	29.17	41.248	0.0	29.17	58.3
		CYCLE 26 WEEK 100	1	58.33	NC	58.3	58.33	58.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	29.17	41.248	0.0	29.17	58.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	25.00	35.355	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	35.85	23.608	0.0	33.33	91.7
		30-DAY FOLLOW-UP	29	31.32	23.216	0.0	25.00	83.3
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	23.67	31.331	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	21.75	28.532	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	16.87	25.016	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	18.47	26.673	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	17.84	25.038	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	20.05	25.281	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	15.64	20.386	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	55	16.67	21.990	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	17.36	24.543	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	43	16.28	24.798	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	16.23	23.406	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 9 WEEK 32	34	15.69	21.297	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	32	19.27	27.471	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	12.78	18.919	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 12 WEEK 44	27	12.35	19.388	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 13 WEEK 48	24	16.67	17.720	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	11.11	16.102	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	12.50	13.107	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	17	11.76	16.420	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	12.75	16.169	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 18 WEEK 68	14	21.43	32.965	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	14.58	21.837	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	14.44	15.258	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	13	12.82	20.586	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	8.33	13.295	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	11	9.09	11.459	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	8.33	16.197	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	22.22	33.333	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	14.81	19.444	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	12.50	14.773	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	8.33	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	8.33	13.944	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	16.67	21.082	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	11.11	13.608	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	20.00	18.257	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 34 WEEK 132	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	20.83	15.957	0.0	25.00	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	25.00	16.667	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	16.67	NC	16.7	16.67	16.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	32.67	33.665	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	30.25	32.370	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	15.23	22.789	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	8.95	15.766	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	6.25	12.934	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	9.75	19.180	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	9.26	16.719	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	7.26	14.201	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	9.01	18.255	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 5 WEEK 16	22	9.85	19.009	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	18	7.41	16.392	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	6.41	12.799	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	5.56	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	7.14	18.898	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 11 WEEK 40	6	2.78	6.804	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	20.00	18.257	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 24 WEEK 92	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	15.50	20.051	0.0	0.00	83.3
		30-DAY FOLLOW-UP	29	25.86	24.229	0.0	33.33	66.7
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	6.63	13.261	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 1 DAY 8	82	7.32	13.120	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	6.94	11.339	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	8.23	14.579	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 2 WEEK 4	85	6.27	11.494	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	6.08	12.205	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	4.36	7.948	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 5 WEEK 16	55	6.06	10.326	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	6.25	11.207	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	4.26	8.978	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	38	3.95	7.181	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 9 WEEK 32	34	6.37	11.616	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 10 WEEK 36	31	4.84	8.812	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	30	4.44	8.681	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	27	3.09	6.597	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 13 WEEK 48	24	4.86	7.738	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	3.17	6.706	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	2.50	6.106	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	4.90	7.828	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	3.92	7.287	0.0	0.00	16.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	14	5.95	8.287	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 19 WEEK 72	16	7.29	10.486	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	15	6.67	10.541	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	13	5.13	8.006	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	5.56	10.856	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	1.52	5.025	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	1.67	5.270	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	7.41	12.108	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	9	5.56	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	4.17	7.715	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 28 WEEK 108	8	4.17	7.715	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	8.33	13.944	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	5.56	8.607	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 32 WEEK 124	5	6.67	9.129	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	8.33	9.623	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	12.50	25.000	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	16.67	23.570	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	16.67	16.667	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	16.67	16.667	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	16.67	16.667	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	9.623	0.0	16.67	16.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	22.22	25.459	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 49 WEEK 192	1	16.67	NC	16.7	16.67	16.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	6.33	12.089	0.0	0.00	50.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	8.97	15.078	0.0	0.00	50.0
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	5.17	12.174	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8	54	6.17	12.662	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	7.14	13.801	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	6.60	13.212	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	6.48	12.712	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	6.41	15.586	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 4 WEEK 12	37	5.86	13.730	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	4.55	11.708	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 6 WEEK 20	18	2.78	8.575	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	3.85	9.986	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	3.70	7.349	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	4.76	8.133	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	2.38	6.299	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 11 WEEK 40	6	5.56	8.607	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	7.14	13.113	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	2.78	6.804	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	5.56	9.623	0.0	0.00	16.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	1	16.67	NC	16.7	16.67	16.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	6.20	12.075	0.0	0.00	50.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	5.75	11.159	0.0	0.00	33.3
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	22.54	26.144	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	25.20	26.090	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	20.24	24.825	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	22.09	24.708	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	20.00	23.682	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	20.50	25.812	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	19.74	26.169	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	20.91	24.890	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	17.36	23.053	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	13.57	20.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	38	14.47	21.284	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 9 WEEK 32	34	15.69	24.938	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	17.71	25.729	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	13.89	17.553	0.0	8.33	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	15.43	21.146	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	24	16.67	23.052	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	14.29	28.522	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	12.50	17.832	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	10.78	18.579	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	17.65	26.661	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	14	17.86	27.319	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 19 WEEK 72	16	13.54	19.454	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	15.56	20.380	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	19.23	31.066	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	19.44	26.432	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	11	13.64	22.134	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	15.00	22.839	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	12.96	16.197	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	9	20.37	23.241	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	14.58	24.296	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	8	18.75	24.296	0.0	8.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	22.22	40.369	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	11.11	27.217	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	22.22	40.369	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	16.67	28.868	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 34 WEEK 132	4	16.67	23.570	0.0	8.33	50.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 36 WEEK 140	4	20.83	31.549	0.0	8.33	66.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	27.78	34.694	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 39 WEEK 152	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 43 WEEK 168	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 44 WEEK 172	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 48 WEEK 188	1	16.67	NC	16.7	16.67	16.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	13.33	18.133	0.0	0.00	50.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	21.79	26.985	0.0	16.67	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	20.98	26.038	0.0	8.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	15.74	22.058	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	13.39	17.529	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 22	53	14.78	19.519	0.0	0.00	83.3
		CYCLE 2 WEEK 4	54	13.58	19.174	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	14.53	17.597	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	16.67	20.412	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	11.36	17.356	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	18	14.81	22.058	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	15.38	17.296	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	9.52	18.898	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	7.14	13.113	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	18.898	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	22.22	27.217	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	23.33	27.889	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	20.83	25.000	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	27.78	34.694	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	10.85	17.398	0.0	0.00	66.7
		30-DAY FOLLOW-UP	29	14.94	21.056	0.0	0.00	83.3
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	28.41	28.607	0.0	25.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	25.61	27.492	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	24.01	28.966	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	22.49	27.229	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	25.29	28.126	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	73	24.43	26.070	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	64	27.34	25.436	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	54	28.40	30.480	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	27.66	27.862	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	42	29.37	32.050	0.0	25.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	37	23.42	28.453	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	33	27.27	29.113	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	28.13	30.946	0.0	25.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	22.41	26.828	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 12 WEEK 44	26	19.87	21.612	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	24	22.22	23.909	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	20	22.50	22.475	0.0	25.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	19	24.56	24.450	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	22.55	27.602	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 17 WEEK 64	16	17.71	19.691	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	13	16.67	20.412	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	15	18.89	20.766	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	14	20.24	18.695	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 21 WEEK 80	12	18.06	19.408	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 22 WEEK 84	11	12.12	15.076	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	10	18.33	16.574	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 24 WEEK 92	9	16.67	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	8	18.75	25.877	0.0	8.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	8	20.83	26.352	0.0	8.33	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	7	11.90	18.545	0.0	0.00	50.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	19.05	17.817	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	6	19.44	22.153	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	19.44	19.484	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	16.67	16.667	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	25.00	21.517	0.0	25.00	50.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	20.83	25.000	0.0	16.67	50.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	33.33	13.608	16.7	33.33	50.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 39 WEEK 152	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 42 WEEK 164	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 43 WEEK 168	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 44 WEEK 172	2	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	50.00	NC	50.0	50.00	50.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	27.33	26.247	0.0	25.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	24.07	25.036	0.0	16.67	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image	Placebo bid (N=58)	Baseline	57	21.35	21.766	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 1 DAY 8	54	13.89	15.778	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	17.86	19.812	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 1 DAY 22	53	17.61	19.724	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	20.68	22.879	0.0	16.67	83.3
		CYCLE 3 WEEK 8	38	15.79	19.354	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	36	16.20	19.308	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	12.12	16.412	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 6 WEEK 20	17	8.82	13.330	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	3.85	7.309	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	5.56	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	7	7.14	13.113	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	2.38	6.299	0.0	0.00	16.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	6	8.33	13.944	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	3.33	7.454	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	12.50	15.957	0.0	8.33	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	9.623	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	4.17	8.333	0.0	0.00	16.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	8.33	11.785	0.0	8.33	16.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	15.15	20.275	0.0	0.00	66.7
		30-DAY FOLLOW-UP	28	20.83	23.841	0.0	25.00	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	75.76	30.836	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	76.83	28.779	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	77.58	29.780	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	78.11	29.440	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	78.63	28.477	0.0	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 3 WEEK 8	73	75.34	31.440	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	64	78.39	31.100	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	54	71.91	37.031	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	72.57	34.293	0.0	91.67	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	72.48	31.682	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	69.30	36.252	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	69.61	37.035	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	76.04	31.662	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	76.67	31.744	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	73.46	34.978	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	24	73.61	36.421	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	20	65.83	41.702	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	19	71.93	35.596	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	73.53	31.765	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	16	72.92	34.359	0.0	91.67	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	14	59.52	38.516	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	63.54	36.626	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	67.78	34.771	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	65.38	35.001	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	69.44	38.817	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	72.73	38.925	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	70.00	39.907	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	75.93	32.394	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	79.63	33.101	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	7	85.71	17.817	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	85.71	17.817	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	72.22	38.968	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	72.22	38.968	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	72.22	38.968	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	66.67	40.825	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	66.67	47.140	0.0	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 34 WEEK 132	4	66.67	47.140	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	66.67	47.140	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	66.67	47.140	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	55.56	50.918	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	79.33	27.471	0.0	100.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	81.48	29.357	0.0	100.00	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care	Placebo bid (N=58)	Baseline	57	80.70	26.123	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	81.79	26.356	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	78.87	28.336	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	52	80.45	28.530	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	53	77.67	28.296	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	37	76.58	28.180	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	35	81.43	24.512	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	21	84.92	25.769	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	16	85.42	27.806	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	12	93.06	13.216	66.7	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	8	77.08	36.664	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	71.43	35.635	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	80.95	37.796	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	95.24	12.599	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	94.44	13.608	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	93.33	14.907	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	4	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	77.91	29.708	0.0	100.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	79.76	28.457	0.0	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	84	65.28	35.018	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	76	61.18	35.422	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	79	65.19	35.223	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	77	66.45	33.822	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	79	64.98	34.550	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	69	63.53	35.272	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	61	64.48	34.221	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	51	63.73	35.230	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	44	61.36	34.434	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	40	65.42	35.080	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	34	70.10	32.250	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	31	67.20	34.287	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	29	63.22	35.181	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	26	69.23	35.494	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	23	66.67	37.605	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	19	67.54	34.460	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	17	72.55	30.012	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	16	76.04	31.013	0.0	91.67	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	13	71.79	38.118	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	15	74.44	31.413	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	12	75.00	35.176	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	14	71.43	34.237	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	13	73.08	30.076	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	11	69.70	34.816	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	10	70.00	33.148	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	10	73.33	38.650	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	9	64.81	39.480	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	8	58.33	42.725	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	8	58.33	42.725	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	6	38.89	44.305	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 28 WEEK 108	6	55.56	45.542	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	58.33	46.845	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	61.11	49.065	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	66.67	42.164	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	66.67	47.140	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	50.00	57.735	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	58.33	50.000	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	50.00	57.735	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	58.33	50.000	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	66.67	57.735	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	66.67	34.311	0.0	66.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	21	63.49	34.809	0.0	66.67	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality	Placebo bid (N=58)	Baseline	56	63.10	32.523	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	51	74.18	30.425	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	52	70.83	32.148	0.0	83.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	48	73.26	30.893	0.0	83.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 2 WEEK 4	49	68.71	32.920	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	34	69.61	31.906	0.0	75.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	33	77.27	29.409	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	19	79.82	35.390	0.0	100.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	14	95.24	13.757	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	12	94.44	19.245	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	7	88.10	31.497	16.7	100.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	90.48	25.198	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	6	91.67	20.412	50.0	100.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	6	77.78	34.427	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	6	88.89	27.217	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	5	80.00	29.814	33.3	100.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	4	70.83	39.382	16.7	83.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	3	94.44	9.623	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	3	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	3	94.44	9.623	83.3	100.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	3	100.00	0.000	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	3	88.89	19.245	66.7	100.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	91.67	11.785	83.3	91.67	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	83.33	23.570	66.7	83.33	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 33 WEEK 128	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	39	73.08	30.735	0.0	83.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	64.10	30.438	0.0	66.67	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	19.70	26.084	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	80	21.67	27.610	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	19.44	22.080	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 22	82	21.95	25.777	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	20.00	23.682	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	19.82	22.694	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	65	21.54	25.297	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	54	19.14	22.056	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	48	20.83	21.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	43	19.38	24.379	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	20.18	23.936	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	34	18.63	22.006	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	32	21.88	31.234	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	15.56	19.045	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	26	19.23	19.260	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	24	16.67	17.025	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	21	17.46	17.059	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	20	23.33	24.423	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	19.61	16.910	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	17	23.53	19.596	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	14	28.57	34.237	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	25.00	28.545	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	22.22	24.125	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	30.77	25.318	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	22.22	21.711	0.0	33.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	11	18.18	22.918	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	23.33	31.623	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	29.63	35.136	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	18.52	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	20.83	24.801	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	8	25.00	23.570	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	27.78	38.968	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	33.33	36.515	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	26.67	27.889	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 34 WEEK 132	4	33.33	38.490	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	41.67	31.914	0.0	50.00	66.7
		CYCLE 36 WEEK 140	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 39 WEEK 152	3	44.44	19.245	33.3	33.33	66.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	44.44	19.245	33.3	33.33	66.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 42 WEEK 164	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 44 WEEK 172	2	50.00	23.570	33.3	50.00	66.7
		CYCLE 45 WEEK 176	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	34.67	32.964	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	32.10	29.931	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	13.79	24.210	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	53	11.95	20.770	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	13.69	22.721	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	16.35	24.998	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	15.43	23.088	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	18.80	26.263	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	21.62	26.313	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	22	16.67	26.726	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	18	18.52	23.493	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	23.08	28.495	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	29.63	30.932	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	19.05	17.817	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	14.29	17.817	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	19.05	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	6	22.22	34.427	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	26.67	36.515	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	33.33	30.861	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	28.57	28.276	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	87	31.03	35.508	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	24.80	32.208	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	22.22	27.052	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	22.89	30.322	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	22.35	30.597	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	23.87	31.944	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	15.38	25.053	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	16.36	23.016	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	17.36	21.733	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	42	15.08	21.085	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	38	14.91	24.133	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	16.67	24.958	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	15.62	22.376	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 11 WEEK 40	30	12.22	20.498	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	7.41	16.879	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	24	9.72	18.334	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	7.94	17.965	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	5.00	16.312	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	9.80	19.596	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	7.84	18.743	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	14	11.90	21.111	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	16	10.42	20.069	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	13.33	24.560	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	15.38	25.875	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	8.33	20.719	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	11	6.06	13.484	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	6.67	14.055	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	9	11.11	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	11.11	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	8	4.17	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	4.17	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	11.11	27.217	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 42 WEEK 164	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 43 WEEK 168	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 44 WEEK 172	2	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 49 WEEK 192	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	26.00	34.530	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	29.63	35.001	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	23.56	30.594	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	14.81	27.217	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	9.52	20.806	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	10.06	20.239	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	8.64	16.104	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	5.13	16.291	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	36	3.70	13.280	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	1.52	7.107	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 6 WEEK 20	18	1.85	7.857	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	7.75	14.249	0.0	0.00	33.3
		30-DAY FOLLOW-UP	29	21.84	20.463	0.0	33.33	66.7
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	20.08	27.930	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	81	16.05	23.040	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	83	14.06	22.160	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	10.84	18.848	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	85	14.90	19.590	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	74	16.22	20.078	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	65	15.38	19.612	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	55	16.97	20.157	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	48	15.28	20.581	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	43	14.73	20.959	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	38	11.40	19.415	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	34	12.75	20.125	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	32	19.79	29.157	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	12.22	18.535	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	14.81	19.245	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	24	9.72	18.334	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	9.52	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	20	8.33	14.809	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	17	5.88	13.098	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	17	3.92	11.070	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	14	14.29	21.540	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	16	8.33	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	15	11.11	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	13	7.69	14.618	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	12	8.33	15.076	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	3.03	10.050	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	10	6.67	21.082	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	14.81	33.793	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	7.41	14.699	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	8.33	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	4.17	11.785	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	25.33	29.784	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	33.33	29.235	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	16.09	22.721	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	53	8.18	15.886	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	7.14	17.655	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 22	53	9.43	20.019	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	8.02	17.052	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	11.97	22.278	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	9.91	22.034	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	22	6.06	16.703	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 6 WEEK 20	18	9.26	19.150	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	5.13	12.518	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	14.81	17.568	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	22.22	27.217	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	20.00	29.814	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	33.33	38.490	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	17.05	26.599	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	14.94	21.056	0.0	0.00	66.7
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	28.03	29.420	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	81	33.33	28.868	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	25.79	25.534	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	82	25.20	27.498	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	25.88	26.416	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	73	26.94	25.854	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	27.18	29.399	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	28.48	27.531	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	25.69	28.550	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	42	23.81	23.611	0.0	33.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	38	22.81	26.964	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	22.55	30.396	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	27.08	29.859	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	24.44	24.656	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	27.16	32.075	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	24	30.56	30.954	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	25.40	29.636	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	26.67	35.210	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	29.41	28.583	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	25.49	27.712	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	14	28.57	34.237	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	29.17	34.157	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	22.22	27.217	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	13	20.51	25.598	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	25.00	35.176	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	18.18	27.340	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	26.67	37.843	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	14.81	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	25.93	36.430	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	29.17	33.034	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	8	29.17	33.034	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 29 WEEK 112	6	27.78	32.773	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	6	33.33	42.164	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	44.44	34.427	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	40.00	27.889	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	33.33	27.217	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 34 WEEK 132	4	33.33	27.217	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	33.33	27.217	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 36 WEEK 140	4	41.67	31.914	0.0	50.00	66.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 39 WEEK 152	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	44.44	19.245	33.3	33.33	66.7
		CYCLE 41 WEEK 160	3	44.44	19.245	33.3	33.33	66.7
		CYCLE 42 WEEK 164	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 49 WEEK 192	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	23.33	25.422	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	37.04	29.719	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	29.31	31.268	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	24.07	28.533	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	27.38	27.048	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	28.30	28.039	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	25.93	32.160	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	39	21.37	28.084	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	20.72	24.026	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	19.70	30.271	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	18	22.22	28.006	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	20.51	34.797	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	9	33.33	44.096	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	19.05	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	19.05	32.530	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 11 WEEK 40	6	11.11	27.217	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	14.29	26.227	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	6	27.78	44.305	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	33.33	47.140	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	27.91	30.801	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	24.14	26.572	0.0	33.33	66.7
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	20.08	30.550	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	81	13.17	25.099	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	83	11.65	22.949	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	82	11.79	23.641	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	84	13.49	24.879	0.0	0.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 3 WEEK 8	73	12.33	24.537	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	64	8.85	19.007	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	54	13.58	24.673	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	14.89	27.635	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	14.73	27.509	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	10.53	23.385	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	13.73	27.362	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	14.58	30.454	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	7.78	16.800	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	8.64	19.812	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	24	9.72	20.803	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	7.94	14.548	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	20	6.67	17.438	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	9.80	15.656	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	17	3.92	11.070	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	14	2.38	8.909	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	16	8.33	22.771	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	4.44	11.729	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	13	2.56	9.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	12	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 28 WEEK 108	8	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 34 WEEK 132	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	27.33	34.791	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	29.63	31.123	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	14.94	28.730	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	10.49	23.188	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	7.74	17.969	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 22	53	5.66	14.226	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	9.88	17.886	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	5.98	15.047	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	37	4.50	11.553	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 5 WEEK 16	22	1.52	7.107	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 6 WEEK 20	18	5.56	12.783	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	9	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 10 WEEK 36	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 11 WEEK 40	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 12 WEEK 44	7	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 13 WEEK 48	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 15 WEEK 56	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 18 WEEK 68	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 19 WEEK 72	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 20 WEEK 76	4	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 21 WEEK 80	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 24 WEEK 92	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 26 WEEK 100	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 27 WEEK 104	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 28 WEEK 108	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	7.75	14.249	0.0	0.00	33.3
		30-DAY FOLLOW-UP	29	20.69	25.841	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	27.27	28.386	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	27.24	29.223	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	27.38	26.967	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	28.51	29.047	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	26.67	27.603	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	28.38	25.691	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	64	24.48	23.936	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	24.85	26.619	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	23.61	28.316	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	20.16	20.752	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	38	19.30	25.269	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	26.47	26.942	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	26.04	32.500	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	17.78	24.343	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	27	16.05	23.334	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	24	19.44	23.909	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	21	19.05	24.881	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	20	16.67	22.942	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	17	19.61	23.743	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	17.65	29.149	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	14	23.81	30.462	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	20.83	29.502	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 20 WEEK 76	15	20.00	30.342	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	35.90	34.592	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	12	25.00	32.177	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	21.21	22.473	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	30.00	33.148	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	33.33	33.333	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	29.63	35.136	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	8	20.83	24.801	0.0	16.67	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 28 WEEK 108	8	33.33	35.635	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	22.22	40.369	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	33.33	42.164	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	33.33	42.164	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 33 WEEK 128	4	50.00	43.033	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	41.67	31.914	0.0	50.00	66.7
		CYCLE 35 WEEK 136	4	41.67	50.000	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	41.67	31.914	0.0	50.00	66.7
		CYCLE 37 WEEK 144	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 39 WEEK 152	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	66.67	47.140	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 49 WEEK 192	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	30.00	31.766	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	23.46	28.963	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	25.86	27.247	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	53	23.27	26.622	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	26.79	27.281	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	20.13	25.604	0.0	0.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 2 WEEK 4	53	19.50	21.116	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	18.80	29.414	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	15.32	20.176	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	13.64	24.471	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	18	9.26	19.150	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	10.26	21.014	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	23.570	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	14.29	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	9.52	16.265	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	23.26	25.753	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	31.03	32.035	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	26.89	30.683	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	81	21.40	25.445	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	23.41	26.272	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	22.89	27.014	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	19.22	25.394	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	21.17	25.627	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	21.03	26.067	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	21.82	24.189	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	20.14	26.399	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	21.71	26.109	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	17.54	25.394	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	17.65	26.253	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	21.87	32.362	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	17.78	28.679	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	18.52	29.719	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	24	19.44	35.327	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	14.29	24.881	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	18.33	33.289	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	17.65	33.578	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	15.69	23.914	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	14	19.05	28.388	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	14.58	20.972	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	15.56	27.794	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	12.82	21.681	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	13.89	22.285	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	11	12.12	22.473	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	3.33	10.541	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	9	11.11	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	9	7.41	14.699	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	8	8.33	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	8	8.33	15.430	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	5.56	13.608	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	5	6.67	14.907	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 38 WEEK 148	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 44 WEEK 172	2	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	23.33	31.044	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	26	30.77	33.893	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	15.52	26.649	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	16.05	25.690	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	14.29	24.501	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	13.84	25.682	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	11.73	21.629	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	39	16.24	28.482	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	37	10.81	19.332	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	13.64	26.546	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	18	11.11	22.866	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 7 WEEK 24	13	10.26	21.014	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	11.11	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	19.05	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	19.05	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 11 WEEK 40	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	19.05	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	6	16.67	27.889	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	20.00	29.814	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 19 WEEK 72	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	4	16.67	33.333	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 22 WEEK 84	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 28 WEEK 108	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	2	50.00	70.711	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	43	17.05	24.530	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	29	22.99	22.009	0.0	33.33	66.7
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	87	34.10	29.630	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	33.74	28.446	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	26.59	27.272	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	82	32.11	28.901	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	84	28.17	26.126	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	73	27.85	26.066	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	64	31.25	26.478	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	28.48	25.189	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	47	29.08	25.648	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	27.13	26.483	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	38	25.44	26.206	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	19.61	24.779	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	31	30.11	30.252	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	29	22.99	28.317	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	26	21.79	28.193	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	22	25.76	32.419	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	20	25.00	23.878	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	19	21.05	16.520	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	17	23.53	28.296	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	21.57	16.420	0.0	33.33	33.3

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	13	15.38	17.296	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	16	18.75	17.078	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	15	22.22	16.265	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	13	20.51	16.879	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	12	16.67	17.408	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 23 WEEK 88	11	21.21	22.473	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	10	20.00	23.307	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	9	25.93	27.778	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 26 WEEK 100	9	18.52	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	6	22.22	17.213	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	6	22.22	17.213	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	6	16.67	18.257	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	6	22.22	27.217	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 32 WEEK 124	5	20.00	18.257	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 34 WEEK 132	4	25.00	16.667	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 35 WEEK 136	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 36 WEEK 140	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 37 WEEK 144	3	0.00	0.000	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	22.22	19.245	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 39 WEEK 152	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 40 WEEK 156	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 41 WEEK 160	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 43 WEEK 168	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 44 WEEK 172	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 45 WEEK 176	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 46 WEEK 180	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 47 WEEK 184	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 48 WEEK 188	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 49 WEEK 192	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	35.33	33.947	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	32.10	26.924	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects	Placebo bid (N=58)	Baseline	57	30.99	25.866	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	17.28	20.209	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	56	18.45	24.552	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	52	17.31	22.376	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 2 WEEK 4	54	16.67	18.026	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 3 WEEK 8	38	17.54	24.183	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 4 WEEK 12	36	16.67	21.822	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	15.15	28.595	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	17	11.76	16.420	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 7 WEEK 24	13	12.82	16.879	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 8 WEEK 28	9	14.81	24.216	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 9 WEEK 32	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 10 WEEK 36	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	14.29	17.817	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 13 WEEK 48	6	11.11	17.213	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 14 WEEK 52	5	13.33	18.257	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 15 WEEK 56	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 23 WEEK 88	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	42	27.78	29.372	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	40.74	32.467	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	87	54.79	36.294	0.0	66.67	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	50.81	34.437	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	84	46.83	31.525	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	46.18	32.855	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	46.67	30.079	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	50.45	30.840	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	65	44.62	31.884	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	48.48	34.437	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	43.75	30.095	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	47.29	30.196	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 8 WEEK 28	37	40.54	30.566	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	34	42.16	28.790	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	32	43.75	31.036	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	37.78	27.310	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	43.21	30.403	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	24	40.28	29.454	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	34.92	26.825	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	35.00	27.519	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 16 WEEK 60	17	41.18	30.114	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 17 WEEK 64	17	37.25	28.583	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 18 WEEK 68	14	28.57	25.678	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	31.25	25.730	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	15	33.33	28.172	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	35.90	21.350	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	33.33	28.427	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 23 WEEK 88	11	30.30	27.707	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	30.00	29.187	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	40.74	27.778	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	40.74	27.778	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	7	42.86	25.198	33.3	33.33	100.0
		CYCLE 28 WEEK 108	7	47.62	32.530	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	50.00	27.889	33.3	33.33	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	50.00	34.960	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 31 WEEK 120	6	50.00	27.889	33.3	33.33	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	46.67	38.006	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	41.67	41.944	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	41.67	41.944	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	41.67	41.944	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	41.67	41.944	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 38 WEEK 148	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 39 WEEK 152	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	55.56	38.490	33.3	33.33	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	55.56	38.490	33.3	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 44 WEEK 172	2	66.67	47.140	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	56.00	31.182	0.0	66.67	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	54.32	33.523	0.0	66.67	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries	Placebo bid (N=58)	Baseline	57	50.29	32.197	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	53	41.51	30.596	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	55	39.39	27.285	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	41.51	29.890	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	37.65	28.992	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	37	41.44	32.778	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	37.04	23.608	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	22	36.36	32.382	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	17	23.53	28.296	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	23.08	25.036	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	8	25.00	15.430	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 9 WEEK 32	7	33.33	19.245	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	23.81	16.265	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 11 WEEK 40	7	28.57	23.002	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 12 WEEK 44	7	28.57	23.002	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 13 WEEK 48	6	22.22	27.217	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 14 WEEK 52	5	33.33	23.570	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	33.33	27.217	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	33.33	27.217	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	4	33.33	27.217	0.0	33.33	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 18 WEEK 68	4	25.00	16.667	0.0	33.33	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	16.67	19.245	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	22.22	38.490	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 24 WEEK 92	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 25 WEEK 96	2	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	33.33	0.000	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 30 WEEK 116	2	33.33	47.140	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 32 WEEK 124	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	48.48	29.161	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	47.62	35.635	0.0	50.00	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	88	32.58	34.640	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	82	28.46	29.220	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	83	27.71	28.900	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	83	26.10	28.536	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	85	27.06	29.767	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	74	29.28	32.149	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	64	26.04	30.556	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 5 WEEK 16	55	27.27	29.461	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	48	24.31	28.961	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	43	26.36	29.599	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 8 WEEK 28	38	23.68	30.910	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	33	23.23	31.716	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 10 WEEK 36	31	21.51	27.953	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	30	22.22	26.743	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 12 WEEK 44	27	24.69	30.089	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 13 WEEK 48	24	16.67	24.077	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	21	25.40	33.174	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 15 WEEK 56	20	21.67	19.571	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	16	18.75	20.972	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 17 WEEK 64	17	19.61	20.612	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 18 WEEK 68	14	23.81	33.150	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 19 WEEK 72	16	20.83	23.960	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 20 WEEK 76	14	21.43	30.959	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 21 WEEK 80	13	20.51	25.598	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 22 WEEK 84	12	22.22	25.950	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	11	21.21	30.814	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 24 WEEK 92	10	20.00	35.832	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 25 WEEK 96	9	29.63	42.310	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 26 WEEK 100	9	22.22	37.268	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 27 WEEK 104	7	14.29	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 28 WEEK 108	6	33.33	36.515	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 29 WEEK 112	6	22.22	40.369	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 30 WEEK 116	6	38.89	32.773	0.0	50.00	66.7
		CYCLE 31 WEEK 120	6	33.33	42.164	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 32 WEEK 124	5	33.33	40.825	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 33 WEEK 128	4	41.67	41.944	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 34 WEEK 132	4	41.67	50.000	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 35 WEEK 136	4	41.67	41.944	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 36 WEEK 140	4	50.00	43.033	0.0	50.00	100.0
		CYCLE 37 WEEK 144	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 38 WEEK 148	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 39 WEEK 152	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 40 WEEK 156	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 41 WEEK 160	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 42 WEEK 164	3	44.44	50.918	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 43 WEEK 168	3	33.33	57.735	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 44 WEEK 172	2	66.67	47.140	33.3	66.67	100.0
		CYCLE 45 WEEK 176	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 46 WEEK 180	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 47 WEEK 184	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 48 WEEK 188	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		CYCLE 49 WEEK 192	1	100.00	NC	100.0	100.00	100.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	40.67	36.446	0.0	33.33	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	27	40.74	35.001	0.0	33.33	100.0
EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities	Placebo bid (N=58)	Baseline	56	26.79	28.723	0.0	33.33	100.0
		CYCLE 1 DAY 8	54	17.90	25.668	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 1 DAY 8,15,22	55	15.15	25.514	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 1 DAY 22	53	18.24	26.607	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 2 WEEK 4	54	17.28	27.274	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 3 WEEK 8	38	19.30	28.613	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 4 WEEK 12	36	21.30	27.778	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 5 WEEK 16	22	18.18	32.083	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 6 WEEK 20	17	9.80	25.725	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 7 WEEK 24	13	10.26	21.014	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 8 WEEK 28	9	25.93	43.390	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 9 WEEK 32	7	14.29	26.227	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 10 WEEK 36	7	19.05	37.796	0.0	0.00	100.0
		CYCLE 11 WEEK 40	7	4.76	12.599	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 12 WEEK 44	7	14.29	26.227	0.0	0.00	66.7

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.6.3.1 POLO: Summary of EORTC QLQ-PAN26 results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 13 WEEK 48	6	33.33	42.164	0.0	16.67	100.0
		CYCLE 14 WEEK 52	5	20.00	29.814	0.0	0.00	66.7
		CYCLE 15 WEEK 56	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 16 WEEK 60	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 17 WEEK 64	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 18 WEEK 68	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 19 WEEK 72	4	8.33	16.667	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 20 WEEK 76	4	25.00	31.914	0.0	16.67	66.7
		CYCLE 21 WEEK 80	3	11.11	19.245	0.0	0.00	33.3
		CYCLE 22 WEEK 84	3	33.33	33.333	0.0	33.33	66.7
		CYCLE 23 WEEK 88	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 24 WEEK 92	1	33.33	NC	33.3	33.33	33.3
		CYCLE 25 WEEK 96	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 26 WEEK 100	1	66.67	NC	66.7	66.67	66.7
		CYCLE 27 WEEK 104	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 28 WEEK 108	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 29 WEEK 112	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 30 WEEK 116	2	16.67	23.570	0.0	16.67	33.3
		CYCLE 31 WEEK 120	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 32 WEEK 124	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		CYCLE 33 WEEK 128	1	0.00	NC	0.0	0.00	0.0
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	26.52	33.395	0.0	0.00	100.0
		30-DAY FOLLOW-UP	28	42.86	36.126	0.0	33.33	100.0

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprb 08OCT2020:16:35 kvbv306

Anhang 4-G3: EQ-5D VAS Mittelwert über die Zeit

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 3

Table 2.7.3.1 POLO: Summary of EQ-5D-5L VAS results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

			Result					
Parameter	Group	Time Point	n	Mean	SD	Min	Median	Max
EQ-5D-5L Visual analogue scale	Olaparib 300 mg bid (N=89)	Baseline	89	74.9	17.10	20	78.0	100
		CYCLE 2 WEEK 4	83	76.4	15.80	40	80.0	100
		CYCLE 3 WEEK 8	72	74.5	17.40	30	75.0	100
		CYCLE 4 WEEK 12	66	78.2	17.74	30	80.0	100
		CYCLE 5 WEEK 16	54	77.9	17.54	40	80.0	100
		CYCLE 6 WEEK 20	49	77.8	17.13	40	80.0	100
		CYCLE 7 WEEK 24	43	77.9	16.87	40	80.0	100
		CYCLE 8 WEEK 28	39	78.3	18.34	30	80.0	100
		CYCLE 9 WEEK 32	34	77.9	20.48	35	82.5	100
		CYCLE 10 WEEK 36	31	78.3	18.89	35	80.0	100
		CYCLE 11 WEEK 40	31	81.4	14.61	50	80.0	100
		CYCLE 12 WEEK 44	28	83.4	12.12	55	85.0	100
		CYCLE 13 WEEK 48	24	82.1	12.69	60	80.0	100
		CYCLE 14 WEEK 52	22	83.9	12.06	60	82.5	100
		CYCLE 15 WEEK 56	21	81.1	14.13	50	80.0	100
		CYCLE 16 WEEK 60	18	80.6	16.48	45	82.5	100
		CYCLE 17 WEEK 64	17	83.9	15.09	55	90.0	100
		CYCLE 18 WEEK 68	15	80.7	18.25	30	85.0	100
		CYCLE 19 WEEK 72	16	81.3	15.16	55	80.0	100
		CYCLE 20 WEEK 76	15	81.9	13.60	60	80.0	100
		CYCLE 21 WEEK 80	13	83.2	13.52	60	80.0	100
		CYCLE 22 WEEK 84	12	85.8	13.84	60	92.5	100
		CYCLE 23 WEEK 88	11	84.8	12.82	60	90.0	100
		CYCLE 24 WEEK 92	10	82.1	16.99	55	90.0	100
		CYCLE 25 WEEK 96	9	81.2	18.06	45	90.0	98
		CYCLE 26 WEEK 100	9	82.6	15.32	60	90.0	98
		CYCLE 27 WEEK 104	8	86.0	13.01	60	87.5	99
		CYCLE 28 WEEK 108	8	86.6	12.96	60	90.0	98
		CYCLE 29 WEEK 112	6	82.5	15.44	60	84.0	99
		CYCLE 30 WEEK 116	6	83.5	16.12	60	87.5	98

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprc 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.7.3.1 POLO: Summary of EQ-5D-5L VAS results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 31 WEEK 120	6	83.2	16.23	60	86.5	98
		CYCLE 32 WEEK 124	5	83.0	13.58	65	80.0	98
		CYCLE 33 WEEK 128	4	81.0	10.36	70	79.5	95
		CYCLE 34 WEEK 132	4	77.5	16.58	55	80.0	95
		CYCLE 35 WEEK 136	4	78.8	20.16	50	85.0	95
		CYCLE 36 WEEK 140	4	76.0	18.81	50	79.5	95
		CYCLE 37 WEEK 144	3	75.0	22.91	50	80.0	95
		CYCLE 38 WEEK 148	3	76.7	23.63	50	85.0	95
		CYCLE 39 WEEK 152	3	73.3	25.66	45	80.0	95
		CYCLE 40 WEEK 156	3	75.0	22.91	50	80.0	95
		CYCLE 41 WEEK 160	3	78.3	17.56	60	80.0	95
		CYCLE 42 WEEK 164	3	75.0	22.91	50	80.0	95
		CYCLE 43 WEEK 168	3	70.0	18.03	50	75.0	85
		CYCLE 44 WEEK 172	2	62.5	17.68	50	62.5	75
		CYCLE 45 WEEK 176	1	80.0	NC	80	80.0	80
		CYCLE 46 WEEK 180	1	80.0	NC	80	80.0	80
		CYCLE 47 WEEK 184	1	80.0	NC	80	80.0	80
		CYCLE 48 WEEK 188	1	80.0	NC	80	80.0	80
		CYCLE 49 WEEK 192	1	80.0	NC	80	80.0	80
		TREATMENT DISCONTINUATION	50	61.4	22.75	0	60.0	100
		30-DAY FOLLOW-UP	27	65.7	17.41	35	70.0	100
EQ-5D-5L Visual analogue scale	Placebo bid (N=58)	Baseline	58	77.8	17.76	17	80.0	100
		CYCLE 2 WEEK 4	53	76.6	18.37	20	80.0	100
		CYCLE 3 WEEK 8	38	77.1	20.64	20	80.0	100
		CYCLE 4 WEEK 12	36	76.7	18.87	20	80.0	100
		CYCLE 5 WEEK 16	23	82.0	16.97	30	85.0	100
		CYCLE 6 WEEK 20	19	83.1	17.58	28	90.0	100
		CYCLE 7 WEEK 24	13	88.6	11.67	70	90.0	100
		CYCLE 8 WEEK 28	9	87.9	11.45	70	87.0	100

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprc 08OCT2020:16:35 kvbv306

Table 2.7.3.1 POLO: Summary of EQ-5D-5L VAS results across timepoints, by treatment group
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Parameter	Group	Time Point	n	Result Mean	SD	Min	Median	Max
		CYCLE 9 WEEK 32	8	90.3	10.43	77	93.5	100
		CYCLE 10 WEEK 36	7	91.6	10.31	75	97.0	100
		CYCLE 11 WEEK 40	7	93.1	8.21	80	97.0	100
		CYCLE 12 WEEK 44	7	91.6	9.52	80	96.0	100
		CYCLE 13 WEEK 48	6	91.2	10.87	75	96.0	100
		CYCLE 14 WEEK 52	5	87.0	11.96	74	90.0	100
		CYCLE 15 WEEK 56	4	85.3	17.99	60	90.5	100
		CYCLE 16 WEEK 60	4	87.8	15.71	65	93.0	100
		CYCLE 17 WEEK 64	3	90.3	8.96	80	95.0	96
		CYCLE 18 WEEK 68	4	91.5	11.21	75	95.5	100
		CYCLE 19 WEEK 72	4	90.3	13.67	70	95.5	100
		CYCLE 20 WEEK 76	4	88.0	18.78	60	96.0	100
		CYCLE 21 WEEK 80	3	84.0	20.81	60	95.0	97
		CYCLE 22 WEEK 84	3	81.0	16.52	65	80.0	98
		CYCLE 23 WEEK 88	2	86.0	15.56	75	86.0	97
		CYCLE 24 WEEK 92	2	77.5	24.75	60	77.5	95
		CYCLE 25 WEEK 96	1	60.0	NC	60	60.0	60
		CYCLE 26 WEEK 100	2	78.5	26.16	60	78.5	97
		CYCLE 27 WEEK 104	2	81.0	22.63	65	81.0	97
		CYCLE 28 WEEK 108	2	86.5	16.26	75	86.5	98
		CYCLE 29 WEEK 112	2	78.5	26.16	60	78.5	97
		CYCLE 30 WEEK 116	2	78.0	25.46	60	78.0	96
		CYCLE 31 WEEK 120	1	96.0	NC	96	96.0	96
		CYCLE 32 WEEK 124	1	96.0	NC	96	96.0	96
		CYCLE 33 WEEK 128	1	98.0	NC	98	98.0	98
		TREATMENT DISCONTINUATION	44	64.6	23.55	0	67.5	98
		30-DAY FOLLOW-UP	28	63.4	25.90	0	70.0	100

The timing of the treatment discontinuation (TRT DISC) and 30-day follow-up (FUP) visits varied depending on the timing of TRT DISC for each patient.
SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; NC = not calculated.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/smeanpr.sas smeanprc 08OCT2020:16:35 kvbv306

Anhang 4-G4: UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥ 10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Infections and infestations
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	71	52	32	20	15	10	7	6	4	3	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	29	15	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebab 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Nasopharyngitis
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	82	65	45	31	24	18	13	11	10	7	7	7	5	5	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	56	36	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebac 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Blood and lymphatic system disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	65	47	32	25	21	17	12	11	10	8	6	6	4	4	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	46	31	15	6	4	4	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebad 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.5 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Anaemia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	71	53	34	27	22	18	12	11	10	8	6	6	4	4	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	35	18	7	5	5	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebae 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.6 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Metabolism and nutrition disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	62	47	32	25	22	16	11	10	10	9	8	8	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	49	30	18	7	5	5	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebaf 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.7 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Decreased appetite
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	71	56	38	28	25	19	14	13	13	11	9	9	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	35	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebag 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.8 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Psychiatric disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	81	63	41	32	25	21	15	14	12	9	6	6	5	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	35	18	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebah 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.9 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Nervous system disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	60	41	28	22	20	16	12	11	11	8	8	7	5	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	35	20	10	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebai 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.10 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Dysgeusia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	77	62	44	36	31	24	18	16	14	11	10	10	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	36	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebaj 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.11 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Headache
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	81	65	47	37	30	23	17	15	13	10	9	9	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	49	32	16	7	5	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebak 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.12 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Neuropathy peripheral
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	82	65	45	34	29	22	18	17	15	12	10	10	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	33	16	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebal 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.13 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Vascular disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	77	62	44	35	29	21	16	15	13	10	9	9	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	34	18	7	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebam 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.14 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	74	59	37	27	22	16	10	9	7	5	5	5	4	4	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	35	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaeban 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.15 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Dyspnoea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	79	63	43	33	27	21	16	14	12	9	7	7	6	5	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebao 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.16 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Gastrointestinal disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	32	21	12	8	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	25	17	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebap 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.17 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Abdominal distension
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	84	68	48	36	29	23	17	16	14	11	9	9	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	36	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebaq 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.18 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Abdominal pain
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	73	55	39	26	21	16	10	8	6	6	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	49	33	14	7	6	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebar 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.19 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Abdominal pain upper
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	82	66	47	36	30	23	16	15	13	10	9	9	6	5	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	52	34	15	7	5	4	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebas 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.20 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Constipation
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	78	59	38	28	23	18	13	12	11	10	9	8	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	34	18	7	5	5	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebat 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.21 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Diarrhoea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	69	53	37	25	20	15	10	10	8	7	5	5	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	49	32	17	7	5	5	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebau 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.22 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	53	42	25	19	14	11	7	7	7	5	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	46	30	15	7	5	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebav 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.23 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Vomiting
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	75	61	43	34	26	21	15	13	12	10	8	8	6	5	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	33	18	7	5	5	4	4	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebaw 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.24 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	68	53	33	22	18	15	9	9	8	5	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	47	30	13	4	4	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebax 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.25 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Rash
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	80	63	44	31	25	21	16	14	12	9	7	7	5	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	37	19	7	5	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebay 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.26 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	64	47	29	24	20	16	9	7	6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	41	25	11	4	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebaz 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.27 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Arthralgia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	77	61	41	33	27	19	13	11	9	6	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	52	35	17	6	4	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebba 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.28 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Back pain
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	79	63	42	32	27	21	14	12	11	6	4	4	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	52	33	17	7	5	5	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbb 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.29 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	38	31	15	12	8	7	4	4	4	3	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	36	23	14	7	5	4	3	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbc 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.30 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Asthenia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	73	59	41	31	25	20	14	12	11	8	7	7	4	4	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	36	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbd 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.31 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Fatigue
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	54	44	27	21	16	13	10	10	9	7	7	7	5	4	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	42	26	14	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbe 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.32 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Pyrexia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	81	68	48	37	28	21	16	15	12	9	8	8	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	37	20	8	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbf 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.33 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SOC: Investigations
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	74	57	40	31	23	16	10	9	7	6	5	5	4	4	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	31	17	6	5	5	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbg 13AUG2019:13:28 krgf001

Anhang 4-G5: UE nach SOC und PT mit CTCAE-Grad 1+2 einer Häufigkeit ≥ 10% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.49 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Infections and infestations
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	72	54	34	23	18	14	10	9	8	5	5	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	30	15	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bbw 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.50 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nasopharyngitis
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	82	65	45	31	24	18	13	11	10	7	7	7	5	5	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	56	36	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bbx 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.51 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Blood and lymphatic system disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	75	58	41	31	26	21	16	15	13	11	9	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	47	31	15	6	4	4	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bby 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.52 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Anaemia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	78	61	41	32	26	21	15	14	13	11	9	9	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	35	18	7	5	5	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bbz 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.53 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	64	49	35	28	23	17	12	11	11	10	8	8	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	32	19	7	5	5	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bca 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.54 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Decreased appetite
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	71	56	39	30	25	19	14	13	13	11	9	9	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	35	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcb 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.55 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Psychiatric disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	81	63	41	32	25	21	15	14	12	9	6	6	5	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	35	18	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcc 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.56 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Nervous system disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	63	45	30	24	22	18	13	12	12	9	8	7	5	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	36	20	10	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcd 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.57 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Dysgeusia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	77	62	44	36	31	24	18	16	14	11	10	10	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	36	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bce 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.58 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Headache
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	81	65	47	37	30	23	17	15	13	10	9	9	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	49	32	16	7	5	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcf 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.59 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Neuropathy peripheral
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	83	66	45	34	29	22	18	17	15	12	10	10	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	33	16	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcg 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.60 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	74	59	38	29	24	18	12	11	9	6	6	6	4	4	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	35	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bch 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.61 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Dyspnoea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	79	63	43	33	27	21	16	14	12	9	7	7	6	5	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bci 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.62 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Gastrointestinal disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	37	26	16	13	10	9	5	5	5	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	28	19	6	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcj 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.63 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Abdominal distension
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	84	68	48	36	29	23	17	16	14	11	9	9	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	36	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bck 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.64 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Abdominal pain
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	73	55	39	27	22	17	11	10	8	6	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	33	14	7	6	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcl 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.65 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Abdominal pain upper
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	82	66	47	36	30	23	16	15	13	10	9	9	6	5	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	35	17	7	5	4	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcm 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.66 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Constipation
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	78	59	38	28	23	18	13	12	11	10	9	8	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	51	34	18	7	5	5	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcn 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.67 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Diarrhoea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	69	53	37	25	20	15	10	10	8	7	5	5	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	49	32	17	7	5	5	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bco 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.68 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	53	42	25	19	14	11	7	7	7	5	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	47	31	15	7	5	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcp 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.69 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Vomiting
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	75	61	43	34	26	21	15	13	12	10	9	9	6	5	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	52	34	18	7	5	5	4	4	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcq 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.70 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	68	53	33	22	18	15	9	9	8	5	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	47	30	13	4	4	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcr 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.71 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Rash
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	80	63	44	31	25	21	16	14	12	9	7	7	5	4	2	2	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	37	19	7	5	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcs 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.72 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	65	48	29	24	20	16	9	7	6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	42	27	13	5	3	3	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bct 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.73 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Arthralgia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	78	62	41	33	27	19	13	11	9	6	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	52	35	17	6	4	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcu 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.74 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Back pain
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	79	63	42	32	27	21	14	12	11	6	4	4	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	52	34	18	7	5	5	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcv 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.75 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	42	35	17	14	9	8	5	5	5	4	4	4	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	37	23	14	7	5	4	3	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcw 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.76 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Asthenia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	74	60	42	32	26	21	15	13	12	9	8	8	5	5	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	36	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcx 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.77 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Fatigue
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	56	46	28	22	16	13	10	10	9	7	7	7	5	4	2	2	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	42	26	14	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcy 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.78 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Pyrexia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	81	68	48	37	28	21	16	15	12	9	8	8	6	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	37	20	8	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bcz 27NOV2019:10:00 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.79 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Investigations
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	77	60	43	35	26	19	13	11	9	7	6	6	5	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	50	31	17	6	5	5	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae2.sas ttemainae2bda 27NOV2019:10:00 krgf001

Anhang 4-G6: UE nach SOC und PT mit CTCAE-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit ≥ 5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.41 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Infections and infestations
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	86	70	50	38	30	22	17	15	12	11	9	9	6	5	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	56	37	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbo 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.42 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Blood and lymphatic system disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	78	62	43	34	27	21	15	13	12	9	7	7	5	4	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbp 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.43 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ PT: Anaemia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	80	64	44	34	28	22	16	14	12	9	7	7	5	4	3	3	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbq 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.44 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Metabolism and nutrition disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	86	70	48	36	31	24	18	16	14	11	10	10	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	54	36	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbr 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.45 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Gastrointestinal disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	86	70	50	37	29	23	17	14	12	11	8	8	6	5	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	53	36	18	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbs 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.46 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	83	66	48	37	31	24	18	16	14	11	9	9	6	5	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbt 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.47 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G3+ SOC: Investigations
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	85	69	48	35	29	22	16	15	13	11	9	9	6	5	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	56	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbu 13AUG2019:13:28 krgf001

Anhang 4-G7: SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq$ 5% in mindestens einem der Behandlungsarme: Kaplan-Meier-Kurven

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.35 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE SOC: Blood and lymphatic system disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbi 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.36 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE PT: Anaemia
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	83	66	46	35	29	23	17	15	13	10	8	8	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	56	38	20	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbj 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.37 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE SOC: Gastrointestinal disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	86	69	48	36	28	23	17	14	12	11	8	8	6	5	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	37	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbk 13AUG2019:13:28 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.2.38 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of SAE PT: Vomiting
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

91	86	70	50	39	32	25	19	17	15	12	9	9	7	6	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
60	55	37	19	8	6	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttemainae.sas ttemainaebbl 13AUG2019:13:28 krgf001

Anhang 4-G8: Subgruppenanalysen: OS

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 1.1.1 POLO: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	53 29 (54.7)	15.3 (12.4,20.9)	31 13 (41.9)	18.1 (9.9, NE)	1.24	0.66, 2.48	0.5088
Female	39 12 (30.8)	NE (NE, NE)	31 17 (54.8)	16.1 (9.2,26.1)	0.57	0.26, 1.18	0.1271
Interaction p-value							0.1131
Age group							
<65 years	64 25 (39.1)	21.6 (15.3, NE)	49 25 (51.0)	15.4 (9.2,21.1)	0.64	0.36, 1.11	0.1119
>=65 years	28 16 (57.1)	15.3 (7.4,18.9)	13 5 (38.5)	31.0 (9.9, NE)	2.36	0.92, 7.23	0.0752
Interaction p-value							0.0189*
Race group							
White	82 40 (48.8)	18.7 (14.7,23.8)	59 27 (45.8)	18.1 (15.0,26.1)	1.06	0.66, 1.75	0.8085
Other	10 1 (10.0)	NE (NE, NE)	3 3 (100)	8.1 (6.5, 9.2)	0.05	0.00, 0.40	0.0051
Interaction p-value							0.0053*
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	61 33 (54.1)	15.3 (11.2,18.9)	40 24 (60.0)	15.0 (9.6,21.1)	0.97	0.58, 1.66	0.9147
>6 months	30 8 (26.7)	NE (NE, NE)	21 6 (28.6)	20.9 (9.9, NE)	0.73	0.25, 2.21	0.5583
Interaction p-value							0.6317
Best response on first-line treatment							
SD	45 24 (53.3)	17.3 (12.4,26.2)	31 20 (64.5)	15.0 (9.2,18.1)	0.75	0.41, 1.37	0.3475
PR/CR	46 17 (37.0)	21.6 (15.3, NE)	30 10 (33.3)	21.1 (10.6, NE)	1.13	0.53, 2.57	0.7524
Interaction p-value							0.4089
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	79 36 (45.6)	18.9 (14.7, NE)	50 23 (46.0)	18.1 (12.6,31.0)	0.93	0.55, 1.59	0.7854
Gemcit./Cisp. or Other	12 5 (41.7)	15.3 (5.5,23.8)	11 7 (63.6)	15.0 (6.5,26.1)	0.78	0.23, 2.45	0.6719
Interaction p-value							0.7865

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefaa 21NOV2019:15:14 krgf001

Table 1.1.1 POLO: Summary of subgroup analysis of overall survival (OS)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy							
Doublets	15 9 (60.0)	8.5 (4.6,18.9)	10 7 (70.0)	18.1 (6.1,26.1)	1.73	0.64, 4.88	0.2826
Triplets	73 31 (42.5)	19.0 (14.9, NE)	46 20 (43.5)	18.1 (10.6,31.0)	0.85	0.49, 1.52	0.5774
Interaction p-value							0.2276
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline							
Non-measurable or NED	13 4 (30.8)	21.6 (13.2, NE)	6 3 (50.0)	20.7 (8.0, NE)	0.75	0.17, 3.82	0.7113
Measurable	78 37 (47.4)	18.9 (14.4,26.2)	52 27 (51.9)	16.1 (10.6,26.1)	0.90	0.55, 1.50	0.6925
Interaction p-value							0.8194
gBRCA mutation type by Myriad testing							
BRCA1	29 15 (51.7)	17.3 (8.6, NE)	16 9 (56.3)	15.4 (8.1,26.1)	0.75	0.33, 1.78	0.4930
BRCA2	59 25 (42.4)	18.9 (15.3, NE)	45 20 (44.4)	18.1 (14.1, NE)	1.02	0.57, 1.85	0.9579
Interaction p-value							0.5528
ECOG performance status at baseline							
(0) Normal Activity	65 28 (43.1)	18.7 (14.7,26.2)	38 20 (52.6)	16.1 (9.6,31.0)	0.84	0.47, 1.51	0.5458
(1) Restricted Activity	25 12 (48.0)	19.0 (8.2, NE)	23 10 (43.5)	18.1 (8.1, NE)	0.92	0.39, 2.17	0.8362
Interaction p-value							0.8637
Region							
North America	22 10 (45.5)	20.9 (11.2, NE)	13 5 (38.5)	NE (NE, NE)	1.30	0.46, 4.19	0.6236
Europe	49 21 (42.9)	18.9 (14.9, NE)	39 17 (43.6)	20.7 (15.0,31.0)	1.00	0.53, 1.92	0.9924
Rest of World	21 10 (47.6)	14.7 (6.7, NE)	10 8 (80.0)	9.4 (5.4,14.1)	0.36	0.14, 0.96	0.0407
Interaction p-value							0.1449

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefaa 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.1.2 POLO: Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for Age group=<65 years
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

64	61	56	52	44	37	34	28	22	19	15	13	11	10	7	4	3	3	3	3	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
49	48	44	38	33	23	21	19	12	10	8	6	5	5	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefba 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.1.3 POLO: Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for Age group=>=65 years
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	26	24	19	17	14	12	11	9	9	5	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
13	12	12	12	11	9	8	8	8	8	6	4	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbb 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.1.4 POLO: Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for Race group=White
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

82	78	71	62	54	47	43	36	28	26	19	15	13	11	8	6	5	4	4	4	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
59	57	53	47	42	32	29	27	20	18	14	10	8	8	6	6	4	1	1	1	1	1	1	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbc 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.1.5 POLO: Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for Race group=Other
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

10	9	9	9	7	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
3	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbd 21NOV2019:15:14 krgf001

Anhang 4-G9: Subgruppenanalysen: PFS

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 1.2.1 POLO: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS BICR)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	53 33 (62.3)	7.5 (5.3, 9.7)	31 23 (74.2)	3.7 (1.9, 4.9)	0.46	0.27, 0.80	0.0065
Female	39 27 (69.2)	5.4 (3.7,17.5)	31 21 (67.7)	3.9 (3.5, 6.6)	0.66	0.37, 1.19	0.1639
Interaction p-value							0.3767
Age group							
<65 years	64 39 (60.9)	8.6 (5.5,13.2)	49 37 (75.5)	3.8 (3.5, 5.4)	0.45	0.28, 0.72	0.0009
>=65 years	28 21 (75.0)	3.8 (1.9,11.0)	13 7 (53.8)	4.9 (1.9,17.5)	1.02	0.45, 2.60	0.9630
Interaction p-value							0.0882
Race group							
White	82 55 (67.1)	7.4 (3.8, 9.7)	59 41 (69.5)	3.9 (3.5, 5.5)	0.59	0.39, 0.90	0.0142
Other	10 5 (50.0)	14.6 (1.7, NE)	3 3 (100)	3.5 (1.7, 4.7)	0.22	0.05, 1.06	0.0585
Interaction p-value							0.2077
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	61 42 (68.9)	5.5 (3.7, 9.2)	40 29 (72.5)	3.9 (3.5, 5.4)	0.69	0.43, 1.12	0.1324
>6 months	30 18 (60.0)	11.0 (5.3,20.6)	21 15 (71.4)	3.7 (3.2, 5.5)	0.35	0.17, 0.72	0.0046
Interaction p-value							0.1146
Best response on first-line treatment							
SD	45 30 (66.7)	7.4 (3.8,11.9)	31 24 (77.4)	3.9 (3.5, 5.4)	0.50	0.29, 0.87	0.0141
PR/CR	46 30 (65.2)	7.4 (3.7,13.2)	30 20 (66.7)	3.8 (3.2, 5.6)	0.62	0.35, 1.12	0.1127
Interaction p-value							0.5742
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	79 50 (63.3)	8.6 (5.0,11.9)	50 35 (70.0)	4.1 (3.5, 5.5)	0.54	0.35, 0.84	0.0071
Gemcit./Cisp. or Other	12 10 (83.3)	3.8 (1.8, 7.4)	11 9 (81.8)	3.5 (1.3, 4.4)	0.73	0.29, 1.85	0.5024
Interaction p-value							0.5442

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefab 21NOV2019:15:14 krgf001

Table 1.2.1 POLO: Summary of subgroup analysis of progression-free survival (PFS BICR)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy							
Doublets	15 12 (80.0)	3.8 (1.8, 5.6)	10 8 (80.0)	3.5 (1.2, 3.5)	0.59	0.24, 1.50	0.2554
Triplets	73 45 (61.6)	9.2 (5.5,13.2)	46 33 (71.7)	4.6 (3.6, 5.5)	0.51	0.32, 0.82	0.0053
Interaction p-value							0.7933
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline							
Non-measurable or NED	13 7 (53.8)	13.2 (3.7,45.3)	6 5 (83.3)	3.8 (1.7, NE)	0.45	0.14, 1.57	0.2011
Measurable	78 53 (67.9)	6.0 (3.8, 9.2)	52 39 (75.0)	3.8 (3.5, 5.4)	0.57	0.37, 0.88	0.0106
Interaction p-value							0.7191
gBRCA mutation type by Myriad testing							
BRCA1	29 20 (69.0)	7.4 (4.1,14.6)	16 12 (75.0)	3.5 (1.6, 5.6)	0.40	0.20, 0.85	0.0181
BRCA2	59 38 (64.4)	5.6 (3.7,11.9)	45 32 (71.1)	3.9 (3.5, 5.4)	0.63	0.39, 1.02	0.0593
Interaction p-value							0.3137
ECOG performance status at baseline							
(0) Normal Activity	65 42 (64.6)	6.0 (3.8,11.2)	38 27 (71.1)	3.8 (3.2, 5.5)	0.61	0.38, 1.01	0.0531
(1) Restricted Activity	25 17 (68.0)	8.6 (3.7,14.6)	23 17 (73.9)	3.7 (3.5, 5.4)	0.45	0.23, 0.90	0.0251
Interaction p-value							0.4879
Region							
North America	22 16 (72.7)	9.0 (3.8,11.9)	13 8 (61.5)	4.1 (3.2, 5.6)	0.57	0.25, 1.43	0.2196
Europe	49 29 (59.2)	7.5 (3.8,14.6)	39 28 (71.8)	4.4 (3.6, 5.6)	0.59	0.34, 0.997	0.0488
Rest of World	21 15 (71.4)	4.1 (1.9,17.5)	10 8 (80.0)	1.7 (1.0, 4.7)	0.24	0.10, 0.62	0.0040
Interaction p-value							0.2382

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefab 21NOV2019:15:14 krgf001

Anhang 4-G10: Subgruppenanalysen: PFS2

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 1.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of second progression-free survival (PFS2)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	53 25 (47.2)	12.0 (7.6,23.9)	31 15 (48.4)	8.9 (7.6,13.3)	0.76	0.41, 1.48	0.4162
Female	39 16 (41.0)	18.1 (6.7, NE)	31 15 (48.4)	9.6 (6.6,15.4)	0.73	0.36, 1.50	0.3857
Interaction p-value							0.9276
Age group							
<65 years	64 28 (43.8)	13.2 (8.6,26.2)	49 26 (53.1)	8.9 (7.3,13.3)	0.66	0.39, 1.14	0.1340
>=65 years	28 13 (46.4)	8.2 (5.5, NE)	13 4 (30.8)	22.0 (4.1,22.0)	1.31	0.46, 4.66	0.6296
Interaction p-value							0.2645
Race group							
White	82 39 (47.6)	12.0 (7.7,26.2)	59 27 (45.8)	9.6 (8.1,13.7)	0.87	0.54, 1.45	0.5965
Other	10 2 (20.0)	18.1 (6.2, NE)	3 3 (100)	6.4 (5.7, 7.3)	0.11	0.01, 0.70	0.0205
Interaction p-value							0.0335*
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	61 31 (50.8)	9.6 (7.3,18.1)	40 21 (52.5)	8.9 (7.3,15.4)	0.90	0.52, 1.60	0.7183
>6 months	30 10 (33.3)	23.9 (13.2, NE)	21 9 (42.9)	13.0 (5.7, NE)	0.52	0.21, 1.32	0.1666
Interaction p-value							0.3160
Best response on first-line treatment							
SD	45 21 (46.7)	10.6 (7.3, NE)	31 16 (51.6)	8.9 (6.6,13.5)	0.67	0.35, 1.31	0.2377
PR/CR	46 20 (43.5)	15.6 (7.5, NE)	30 14 (46.7)	13.0 (7.6,22.0)	0.86	0.44, 1.74	0.6710
Interaction p-value							0.6027
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	79 34 (43.0)	15.6 (8.2, NE)	50 22 (44.0)	9.6 (8.1,22.0)	0.81	0.48, 1.41	0.4490
Gemcit./Cisp. or Other	12 7 (58.3)	7.6 (3.5,18.1)	11 8 (72.7)	7.1 (2.6,13.5)	0.71	0.25, 2.00	0.5157
Interaction p-value							0.8271

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefac 21NOV2019:15:14 krgf001

Table 1.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of second progression-free survival (PFS2)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=92) Number (%) of patients n with events	Olaparib 300 mg bid (N=92) Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=62) Number (%) of patients n with events	Placebo bid (N=62) Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy							
Doublets	15 10 (66.7)	6.1 (3.8,18.1)	10 6 (60.0)	6.4 (3.5,13.7)	1.02	0.38, 3.00	0.9740
Triplets	73 30 (41.1)	23.9 (9.6, NE)	46 21 (45.7)	9.2 (8.1,22.0)	0.74	0.42, 1.31	0.2924
Interaction p-value							0.5847
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline							
Non-measurable or NED	13 3 (23.1)	NE (NE, NE)	6 3 (50.0)	13.5 (3.7, NE)	0.43	0.08, 2.34	0.3118
Measurable	78 38 (48.7)	10.6 (7.6,23.9)	52 27 (51.9)	8.9 (7.6,13.7)	0.82	0.50, 1.36	0.4307
Interaction p-value							0.4590
gBRCA mutation type by Myriad testing							
BRCA1	29 13 (44.8)	16.9 (8.2, NE)	16 8 (50.0)	8.1 (5.0,15.4)	0.57	0.24, 1.44	0.2231
BRCA2	59 27 (45.8)	12.0 (7.3,26.2)	45 22 (48.9)	9.2 (7.6,13.5)	0.89	0.50, 1.57	0.6733
Interaction p-value							0.4109
ECOG performance status at baseline							
(0) Normal Activity	65 28 (43.1)	15.6 (7.6, NE)	38 19 (50.0)	9.2 (6.2,15.4)	0.76	0.43, 1.39	0.3650
(1) Restricted Activity	25 12 (48.0)	18.1 (6.7,23.9)	23 11 (47.8)	8.6 (6.6,13.7)	0.73	0.32, 1.69	0.4533
Interaction p-value							0.9323
Region							
North America	22 10 (45.5)	15.6 (6.2, NE)	13 4 (30.8)	13.7 (3.0, NE)	1.22	0.41, 4.44	0.7382
Europe	49 22 (44.9)	16.9 (7.5,26.2)	39 19 (48.7)	13.0 (8.3,15.4)	0.84	0.45, 1.57	0.5765
Rest of World	21 9 (42.9)	10.6 (5.1, NE)	10 7 (70.0)	6.2 (3.1, 7.6)	0.27	0.10, 0.78	0.0171
Interaction p-value							0.1122

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefac 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.3.2 POLO: Kaplan-Meier plot of second progression-free survival (PFS2) for Race group=White
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

82	73	57	49	38	29	24	19	16	11	11	10	7	6	5	4	3	3	3	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
59	51	40	34	24	17	12	7	5	4	4	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbe 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.3.3 POLO: Kaplan-Meier plot of second progression-free survival (PFS2) for Race group=Other
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

10	9	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbf 21NOV2019:15:14 krgf001

Anhang 4-G11: Subgruppenanalysen: TFST

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 1.4.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first subsequent cancer therapy or death (TFST)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)			Placebo bid (N=62)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	53	36 (67.9)	7.8 (5.3,10.4)	31	24 (77.4)	5.1 (3.1, 6.2)	0.50	0.30, 0.85	0.0118
Female	39	22 (56.4)	12.1 (5.0,25.0)	31	22 (71.0)	5.7 (4.0, 7.5)	0.53	0.29, 0.96	0.0376
Interaction p-value									0.8899
Age group									
<65 years	64	38 (59.4)	9.7 (5.8,16.1)	49	36 (73.5)	5.4 (4.0, 6.3)	0.49	0.31, 0.78	0.0028
>=65 years	28	20 (71.4)	7.4 (4.4,12.1)	13	10 (76.9)	6.2 (2.3, 8.0)	0.61	0.29, 1.36	0.2178
Interaction p-value									0.6274
Race group									
White	82	56 (68.3)	7.8 (5.7, 9.9)	59	43 (72.9)	5.8 (4.2, 6.4)	0.59	0.40, 0.89	0.0123
Other	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	3	3 (100)	3.9 (3.9, 5.7)	0.08	0.01, 0.47	0.0073
Interaction p-value									0.0318*
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	61	41 (67.2)	6.5 (5.0, 9.0)	40	31 (77.5)	5.8 (3.9, 6.4)	0.65	0.41, 1.04	0.0739
>6 months	30	17 (56.7)	13.2 (8.6,21.2)	21	15 (71.4)	5.1 (3.1, 6.8)	0.34	0.17, 0.70	0.0037
Interaction p-value									0.1342
Best response on first-line treatment									
SD	45	29 (64.4)	8.2 (5.2,19.6)	31	26 (83.9)	5.0 (3.9, 6.3)	0.44	0.26, 0.76	0.0035
PR/CR	46	29 (63.0)	9.7 (4.7,12.5)	30	20 (66.7)	5.8 (4.0, 7.3)	0.64	0.36, 1.15	0.1294
Interaction p-value									0.3589
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	49 (62.0)	9.8 (6.3,13.2)	50	36 (72.0)	5.8 (4.3, 6.8)	0.54	0.35, 0.84	0.0064
Gemcit./Cisp. or Other	12	9 (75.0)	7.0 (4.2, 9.7)	11	10 (90.9)	3.9 (1.8, 5.8)	0.52	0.21, 1.30	0.1618
Interaction p-value									0.9597

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefad 21NOV2019:15:14 krgf001

Table 1.4.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first subsequent cancer therapy or death (TFST)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy							
Doublets	15 13 (86.7)	4.6 (3.8, 6.3)	10 9 (90.0)	5.8 (1.5, 7.3)	0.88	0.38, 2.13	0.7659
Triplets	73 44 (60.3)	9.9 (7.4,18.9)	46 33 (71.7)	5.7 (4.2, 6.3)	0.49	0.31, 0.78	0.0030
Interaction p-value							0.2346
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline							
Non-measurable or NED	13 6 (46.2)	13.2 (5.3, NE)	6 3 (50.0)	6.5 (2.1, NE)	0.67	0.18, 3.18	0.5807
Measurable	78 52 (66.7)	7.8 (5.7, 9.9)	52 43 (82.7)	5.7 (4.0, 6.2)	0.52	0.34, 0.79	0.0024
Interaction p-value							0.7308
gBRCA mutation type by Myriad testing							
BRCA1	29 19 (65.5)	8.6 (5.7,16.1)	16 12 (75.0)	3.3 (2.3, 5.8)	0.35	0.17, 0.74	0.0070
BRCA2	59 36 (61.0)	7.4 (4.7,13.2)	45 33 (73.3)	5.8 (4.3, 6.4)	0.60	0.37, 0.96	0.0353
Interaction p-value							0.2265
ECOG performance status at baseline							
(0) Normal Activity	65 38 (58.5)	7.8 (5.7,12.8)	38 27 (71.1)	5.8 (4.2, 6.5)	0.57	0.35, 0.94	0.0281
(1) Restricted Activity	25 19 (76.0)	9.0 (4.7,18.9)	23 19 (82.6)	5.0 (3.9, 7.0)	0.45	0.23, 0.86	0.0157
Interaction p-value							0.5598
Region							
North America	22 13 (59.1)	12.8 (5.2, NE)	13 11 (84.6)	5.6 (2.3, 7.5)	0.40	0.18, 0.92	0.0325
Europe	49 33 (67.3)	7.8 (5.3,12.5)	39 27 (69.2)	5.8 (4.0, 6.8)	0.67	0.40, 1.12	0.1274
Rest of World	21 12 (57.1)	6.2 (4.1, NE)	10 8 (80.0)	3.6 (1.4, 6.2)	0.26	0.11, 0.69	0.0075
Interaction p-value							0.1896

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefad 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.4.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first subsequent cancer therapy or death (TFST) for Race group=White
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

82	74	61	42	33	26	24	17	16	15	11	9	9	6	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
59	48	35	22	9	7	6	4	4	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbg 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.4.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first subsequent cancer therapy or death (TFST) for Race group=Other
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

10	9	7	7	5	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbh 21NOV2019:15:14 krgf001

Anhang 4-G12: Subgruppenanalysen: TSST

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 1.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to second subsequent cancer therapy or death (TSST)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)			Placebo bid (N=62)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	53	34 (64.2)	11.2 (8.5,17.1)	31	20 (64.5)	8.9 (8.3,10.4)	0.78	0.45, 1.38	0.3837
Female	39	16 (41.0)	26.2 (6.9, NE)	31	19 (61.3)	10.8 (6.9,15.4)	0.54	0.27, 1.05	0.0685
Interaction p-value									0.3973
Age group									
<65 years	64	34 (53.1)	13.2 (9.1,20.9)	49	31 (63.3)	9.2 (8.3,11.8)	0.62	0.38, 1.03	0.0636
>=65 years	28	16 (57.1)	8.8 (5.7, NE)	13	8 (61.5)	9.2 (5.3,32.0)	0.91	0.40, 2.24	0.8202
Interaction p-value									0.4542
Race group									
White	82	49 (59.8)	11.2 (8.5,17.3)	59	36 (61.0)	9.6 (8.3,13.6)	0.78	0.51, 1.21	0.2609
Other	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	3	3 (100)	8.1 (6.5, 9.2)	0.07	0.00, 0.57	0.0130
Interaction p-value									0.0273*
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	61	36 (59.0)	10.1 (7.4,15.6)	40	28 (70.0)	9.2 (8.1,13.6)	0.81	0.49, 1.34	0.4053
>6 months	30	14 (46.7)	20.0 (13.2, NE)	21	11 (52.4)	10.4 (6.5,16.8)	0.49	0.22, 1.12	0.0897
Interaction p-value									0.3022
Best response on first-line treatment									
SD	45	29 (64.4)	11.0 (8.2,20.0)	31	21 (67.7)	8.9 (6.9,15.0)	0.71	0.41, 1.27	0.2476
PR/CR	46	21 (45.7)	15.5 (7.6, NE)	30	18 (60.0)	10.4 (8.1,16.8)	0.65	0.35, 1.24	0.1872
Interaction p-value									0.8361
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	43 (54.4)	14.9 (9.1,20.9)	50	29 (58.0)	10.4 (8.3,15.0)	0.73	0.46, 1.18	0.1948
Gemcit./Cisp. or Other	12	7 (58.3)	6.5 (4.6,17.1)	11	10 (90.9)	8.3 (5.1, 9.0)	0.71	0.26, 1.85	0.4827
Interaction p-value									0.9593

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefae 21NOV2019:15:14 krgf001

Table 1.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to second subsequent cancer therapy or death (TSST)
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=92)		Placebo bid (N=62)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy							
Doublets	15 11 (73.3)	6.3 (4.6, 7.6)	10 8 (80.0)	8.3 (3.5,16.8)	1.50	0.60, 3.90	0.3808
Triplets	73 38 (52.1)	15.6 (10.9,24.4)	46 27 (58.7)	9.6 (8.3,15.0)	0.63	0.39, 1.05	0.0754
Interaction p-value							0.1032
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline							
Non-measurable or NED	13 5 (38.5)	17.3 (5.5, NE)	6 3 (50.0)	15.0 (3.9, NE)	0.62	0.15, 3.01	0.5172
Measurable	78 45 (57.7)	11.0 (8.2,18.9)	52 36 (69.2)	9.2 (8.3,11.8)	0.71	0.46, 1.12	0.1384
Interaction p-value							0.8476
gBRCA mutation type by Myriad testing							
BRCA1	29 17 (58.6)	17.1 (8.2,20.9)	16 9 (56.3)	8.3 (5.3,16.8)	0.59	0.27, 1.40	0.2220
BRCA2	59 32 (54.2)	12.3 (7.4,24.4)	45 29 (64.4)	9.6 (8.3,13.1)	0.77	0.46, 1.28	0.3110
Interaction p-value							0.5969
ECOG performance status at baseline							
(0) Normal Activity	65 33 (50.8)	13.2 (8.8,26.2)	38 25 (65.8)	9.2 (8.3,13.1)	0.62	0.37, 1.06	0.0806
(1) Restricted Activity	25 16 (64.0)	14.9 (5.8,20.9)	23 14 (60.9)	10.7 (6.9,22.2)	0.80	0.39, 1.66	0.5358
Interaction p-value							0.5885
Region							
North America	22 13 (59.1)	15.6 (7.1, NE)	13 8 (61.5)	9.0 (4.9, NE)	0.77	0.33, 1.96	0.5729
Europe	49 27 (55.1)	13.2 (7.4,24.4)	39 23 (59.0)	10.8 (8.3,15.0)	0.80	0.46, 1.41	0.4385
Rest of World	21 10 (47.6)	11.0 (5.1, NE)	10 8 (80.0)	6.7 (5.3, 9.2)	0.29	0.11, 0.78	0.0150
Interaction p-value							0.1893

[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefae 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.5.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to second subsequent cancer therapy or death (TSST) for Race group=White
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

82	78	68	54	45	38	32	26	22	20	16	12	11	8	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
59	55	49	40	33	20	15	12	7	6	5	5	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbi 21NOV2019:15:14 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 1.5.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to second subsequent cancer therapy or death (TSST) for Race group=Other
Full Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

10	9	8	8	5	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
3	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubef.sas ttesubefbj 21NOV2019:15:14 krgf001

Anhang 4-G13: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-C30

Anhang 4-G13.1: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	52 16 (30.8)	NE (NE, NE)	28 12 (42.9)	5.7 (2.8, NE)	0.52	0.24, 1.12	0.0936
Female	37 9 (24.3)	34.3 (21.2, NE)	30 7 (23.3)	NE (NE, NE)	0.86	0.32, 2.44	0.7744
Interaction p-value							0.4179
Age group							
<65 years	61 14 (23.0)	NE (NE, NE)	47 17 (36.2)	6.0 (3.7, NE)	0.47	0.22, 0.95	0.0369
>=65 years	28 11 (39.3)	11.0 (2.8,34.3)	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.07	0.55, 13.43	0.3064
Interaction p-value							0.0531
Race group							
White	81 23 (28.4)	34.3 (21.2, NE)	55 19 (34.5)	6.0 (3.7, NE)	0.63	0.34, 1.18	0.1470
Other	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	3 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	60 19 (31.7)	34.3 (11.0, NE)	38 12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.85	0.41, 1.81	0.6669
>6 months	29 6 (20.7)	NE (NE, NE)	20 7 (35.0)	6.0 (3.1, NE)	0.40	0.13, 1.21	0.1021
Interaction p-value							0.2538
Best response on first-line treatment							
SD	44 11 (25.0)	34.3 (21.2, NE)	30 10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.59	0.25, 1.44	0.2413
PR/CR	45 14 (31.1)	NE (NE, NE)	28 9 (32.1)	5.7 (5.4, NE)	0.75	0.32, 1.80	0.5003
Interaction p-value							0.7067
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	77 20 (26.0)	34.3 (21.2, NE)	47 14 (29.8)	NE (NE, NE)	0.66	0.33, 1.35	0.2499
Gemcit./Cisp. or Other	12 5 (41.7)	NE (NE, NE)	11 5 (45.5)	3.7 (1.0, NE)	0.89	0.25, 3.19	0.8478
Interaction p-value							0.6868

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3aa 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.13, 2.92	0.4757
Triplets	71	20 (28.2)	34.3 (21.2, NE)	44	15 (34.1)	6.0 (3.7, NE)	0.62	0.31, 1.25	0.1799
Interaction p-value									0.9212
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.18	0.01, 1.90	0.1487
Measurable	76	24 (31.6)	34.3 (11.0, NE)	49	17 (34.7)	NE (NE, NE)	0.76	0.41, 1.45	0.3989
Interaction p-value									0.2392
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	34.3 (5.6,34.3)	14	5 (35.7)	NE (NE, NE)	0.39	0.12, 1.34	0.1289
BRCA2	57	18 (31.6)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	NE (NE, NE)	0.82	0.40, 1.70	0.5877
Interaction p-value									0.2878
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	15 (23.8)	34.3 (21.2, NE)	37	11 (29.7)	NE (NE, NE)	0.66	0.30, 1.49	0.3121
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	NE (NE, NE)	21	8 (38.1)	3.7 (2.8, NE)	0.73	0.29, 1.94	0.5189
Interaction p-value									0.8699
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	5 (50.0)	5.4 (1.0, NE)	0.29	0.08, 1.05	0.0587
Europe	48	13 (27.1)	NE (NE, NE)	38	13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.72	0.33, 1.58	0.4124
Rest of World	21	7 (33.3)	34.3 (2.8, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.11	0.37, 39.71	0.4486
Interaction p-value									0.1988

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3aa 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	14 (26.9)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	1.16	0.47, 3.29	0.7567
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.59	0.50, 5.96	0.4397
Interaction p-value									0.6883
Age group									
<65 years	61	10 (16.4)	NE (NE, NE)	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	0.76	0.31, 1.91	0.5510
>=65 years	28	12 (42.9)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	5.65	1.11,102.84	0.0343
Interaction p-value									0.0370*
Race group									
White	81	21 (25.9)	NE (NE, NE)	55	10 (18.2)	NE (NE, NE)	1.36	0.66, 3.02	0.4152
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	20 (33.3)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	2.28	0.97, 6.22	0.0598
>6 months	29	2 (6.9)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.26	0.04, 1.36	0.1106
Interaction p-value									0.0231*
Best response on first-line treatment									
SD	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.33	0.51, 3.84	0.5623
PR/CR	45	10 (22.2)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.47	0.49, 5.36	0.5057
Interaction p-value									0.9001
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	NE (NE, NE)	47	7 (14.9)	NE (NE, NE)	1.46	0.63, 3.76	0.3860
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	5.8 (2.8, NE)	1.41	0.31, 7.17	0.6502
Interaction p-value									0.9706

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ab 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Physical
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	6 (40.0)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	1.98	0.45, 13.51	0.3816
Triplets	71	16 (22.5)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.32	0.56, 3.44	0.5331
Interaction p-value									0.6613
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.49	0.02, 12.43	0.6196
Measurable	76	21 (27.6)	NE (NE, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	1.52	0.72, 3.50	0.2832
Interaction p-value									0.4520
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	1.19	0.34, 5.45	0.7975
BRCA2	57	13 (22.8)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.38	0.57, 3.68	0.4841
Interaction p-value									0.8551
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	14 (22.2)	NE (NE, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.92	0.40, 2.20	0.8394
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	5.95	1.09,110.50	0.0378
Interaction p-value									0.0577
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	3.0 (1.0, NE)	0.36	0.09, 1.54	0.1604
Europe	48	12 (25.0)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	2.03	0.75, 6.38	0.1668
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.32	0.39, 43.81	0.3936
Interaction p-value									0.1272

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ab 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Role
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	19 (36.5)	19.4 (4.8, NE)	28	11 (39.3)	5.7 (2.1, NE)	0.70	0.34, 1.53	0.3642
Female	37	13 (35.1)	21.2 (4.6, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	2.22	0.83, 6.92	0.1139
Interaction p-value									0.0715
Age group									
<65 years	61	20 (32.8)	19.4 (13.8, NE)	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	1.02	0.51, 2.10	0.9640
>=65 years	28	12 (42.9)	7.5 (3.4, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.53	0.48, 6.72	0.4936
Interaction p-value									0.5718
Race group									
White	81	30 (37.0)	19.4 (7.5, NE)	55	14 (25.5)	NE (NE, NE)	1.32	0.71, 2.57	0.3865
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	2 (66.7)	5.7 (1.9, NE)	0.30	0.04, 2.53	0.2456
Interaction p-value									0.1743
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	22 (36.7)	21.2 (4.8, NE)	38	12 (31.6)	NE (NE, NE)	1.08	0.54, 2.26	0.8273
>6 months	29	10 (34.5)	17.5 (4.7, NE)	20	4 (20.0)	12.1 (NE, NE)	1.43	0.47, 5.23	0.5415
Interaction p-value									0.6870
Best response on first-line treatment									
SD	44	21 (47.7)	13.8 (3.4, NE)	30	10 (33.3)	12.1 (3.0, NE)	1.33	0.64, 2.97	0.4535
PR/CR	45	11 (24.4)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.98	0.37, 2.86	0.9726
Interaction p-value									0.6356
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	27 (35.1)	19.4 (13.8, NE)	47	14 (29.8)	NE (NE, NE)	1.03	0.55, 2.02	0.9317
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	4.4 (1.9, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.38	0.51, 16.65	0.2761
Interaction p-value									0.3334

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ac 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Role
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	9	4 (44.4)	2.1 (1.0, NE)	0.50	0.13, 2.05	0.3206
Triplets	71	26 (36.6)	19.4 (13.8, NE)	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	1.21	0.62, 2.49	0.5874
Interaction p-value									0.2573
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	17.5 (1.0, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.53	0.20, 31.04	0.7015
Measurable	76	29 (38.2)	19.4 (4.8, NE)	49	15 (30.6)	12.1 (5.7, NE)	1.15	0.62, 2.20	0.6664
Interaction p-value									0.8043
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	14 (50.0)	7.5 (2.8, NE)	14	5 (35.7)	NE (NE, NE)	1.08	0.41, 3.37	0.8770
BRCA2	57	17 (29.8)	21.2 (17.5, NE)	43	10 (23.3)	NE (NE, NE)	1.19	0.55, 2.71	0.6611
Interaction p-value									0.8872
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	21 (33.3)	21.2 (13.8, NE)	37	11 (29.7)	NE (NE, NE)	1.05	0.52, 2.28	0.8859
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	19.4 (4.7, NE)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	1.35	0.48, 4.35	0.5788
Interaction p-value									0.7081
Region									
North America	20	6 (30.0)	19.4 (13.8, NE)	10	4 (40.0)	NE (NE, NE)	0.55	0.16, 2.15	0.3643
Europe	48	16 (33.3)	21.2 (4.8, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.83	0.78, 4.78	0.1676
Rest of World	21	10 (47.6)	7.5 (1.1, NE)	10	5 (50.0)	1.9 (1.0, NE)	0.53	0.19, 1.73	0.2760
Interaction p-value									0.1408

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ac 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Emotional
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	13 (25.0)	NE (NE, NE)	28	10 (35.7)	6.0 (2.9, NE)	0.52	0.23, 1.21	0.1250
Female	37	11 (29.7)	16.6 (5.6, NE)	30	8 (26.7)	8.3 (3.8, NE)	0.90	0.36, 2.34	0.8243
Interaction p-value									0.3758
Age group									
<65 years	61	18 (29.5)	14.8 (7.4, NE)	47	16 (34.0)	8.3 (3.8, NE)	0.65	0.33, 1.30	0.2204
>=65 years	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.03	0.24, 7.05	0.9690
Interaction p-value									0.5947
Race group									
White	81	20 (24.7)	NE (NE, NE)	55	17 (30.9)	8.3 (5.7, NE)	0.60	0.31, 1.16	0.1268
Other	8	4 (50.0)	7.4 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.70	0.25, 33.37	0.6169
Interaction p-value									0.3332
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	15 (25.0)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.92	0.41, 2.19	0.8405
>6 months	29	9 (31.0)	14.8 (7.3, NE)	20	9 (45.0)	6.0 (2.1, NE)	0.42	0.16, 1.09	0.0745
Interaction p-value									0.2194
Best response on first-line treatment									
SD	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	30	10 (33.3)	8.3 (3.1, NE)	0.61	0.26, 1.47	0.2655
PR/CR	45	12 (26.7)	14.8 (7.4, NE)	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.74	0.31, 1.90	0.5200
Interaction p-value									0.7644
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	16.6 (12.2, NE)	47	16 (34.0)	8.3 (3.8, NE)	0.56	0.29, 1.09	0.0876
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.24	0.44, 16.21	0.3366
Interaction p-value									0.1220

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ad 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Emotional
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.73	0.12, 5.56	0.7347
Triplets	71	20 (28.2)	16.6 (12.2, NE)	44	16 (36.4)	8.3 (3.8, NE)	0.56	0.29, 1.11	0.0963
Interaction p-value									0.7899
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	14.8 (7.4,14.8)	6	3 (50.0)	8.3 (1.0, 8.3)	0.30	0.05, 1.61	0.1487
Measurable	76	21 (27.6)	NE (NE, NE)	49	15 (30.6)	NE (NE, NE)	0.77	0.40, 1.52	0.4351
Interaction p-value									0.2884
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	16.6 (5.6, NE)	14	7 (50.0)	2.8 (1.9, NE)	0.42	0.16, 1.16	0.0902
BRCA2	57	14 (24.6)	NE (NE, NE)	43	11 (25.6)	8.3 (5.7, NE)	0.80	0.36, 1.82	0.5930
Interaction p-value									0.3056
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	13 (20.6)	16.6 (12.2, NE)	37	14 (37.8)	8.3 (3.1, NE)	0.41	0.19, 0.88	0.0229
(1) Restricted Activity	25	11 (44.0)	7.4 (2.8, NE)	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	1.95	0.66, 7.05	0.2328
Interaction p-value									0.0202*
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	NE (NE, NE)	0.33	0.09, 1.33	0.1134
Europe	48	13 (27.1)	14.8 (12.2, NE)	38	12 (31.6)	8.3 (5.7, NE)	0.82	0.37, 1.82	0.6119
Rest of World	21	5 (23.8)	16.6 (7.4, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.63	0.13, 4.45	0.5985
Interaction p-value									0.5243

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ad 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	14 (26.9)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.30	0.50, 4.03	0.6083
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	30	9 (30.0)	12.0 (5.7, NE)	0.77	0.30, 1.97	0.5753
Interaction p-value									0.4480
Age group									
<65 years	61	17 (27.9)	NE (NE, NE)	47	13 (27.7)	12.0 (5.7, NE)	0.88	0.43, 1.86	0.7366
>=65 years	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	2.40	0.41, 45.41	0.3696
Interaction p-value									0.3381
Race group									
White	81	19 (23.5)	NE (NE, NE)	55	13 (23.6)	NE (NE, NE)	0.87	0.43, 1.81	0.6991
Other	8	4 (50.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	2.08	0.31, 40.75	0.4840
Interaction p-value									0.4289
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	16 (26.7)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	12.0 (5.7, NE)	1.15	0.52, 2.73	0.7309
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	0.68	0.21, 2.31	0.5171
Interaction p-value									0.4652
Best response on first-line treatment									
SD	44	14 (31.8)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	1.27	0.52, 3.37	0.6029
PR/CR	45	9 (20.0)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	12.0 (12.0, NE)	0.70	0.26, 1.96	0.4844
Interaction p-value									0.3849
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	19 (24.7)	NE (NE, NE)	47	12 (25.5)	NE (NE, NE)	0.86	0.42, 1.83	0.6845
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	5.6 (1.9, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.80	0.35, 12.98	0.4872
Interaction p-value									0.4232

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ae 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.47	0.06, 3.93	0.4567
Triplets	71	19 (26.8)	NE (NE, NE)	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	0.89	0.43, 1.88	0.7458
Interaction p-value									0.5548
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	12.0 (NE, NE)	1.00	0.10, 21.49	0.9994
Measurable	76	21 (27.6)	NE (NE, NE)	49	13 (26.5)	NE (NE, NE)	0.98	0.49, 2.01	0.9506
Interaction p-value									0.9867
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	14	3 (21.4)	5.7 (3.1, NE)	1.10	0.32, 5.05	0.8843
BRCA2	57	15 (26.3)	NE (NE, NE)	43	11 (25.6)	NE (NE, NE)	0.98	0.45, 2.20	0.9672
Interaction p-value									0.8836
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	11 (17.5)	NE (NE, NE)	37	12 (32.4)	12.0 (3.7, NE)	0.50	0.22, 1.15	0.1032
(1) Restricted Activity	25	11 (44.0)	14.0 (1.9, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	3.93	1.05, 25.47	0.0418
Interaction p-value									0.0091*
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	5 (50.0)	7.5 (1.0,12.0)	0.17	0.03, 0.69	0.0141
Europe	48	13 (27.1)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.53	0.63, 4.07	0.3564
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	5.7 (1.9, NE)	1.36	0.33, 9.15	0.6945
Interaction p-value									0.0302*

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ae 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Social
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	15 (28.8)	26.9 (9.2, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.57	0.57, 5.54	0.4045
Female	37	11 (29.7)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	1.64	0.59, 5.21	0.3502
Interaction p-value									0.9589
Age group									
<65 years	61	15 (24.6)	26.9 (26.9, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.13	0.49, 2.82	0.7778
>=65 years	28	11 (39.3)	11.9 (3.4, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	4.48	0.87, 82.08	0.0785
Interaction p-value									0.1699
Race group									
White	81	23 (28.4)	NE (NE, NE)	55	9 (16.4)	NE (NE, NE)	1.47	0.70, 3.37	0.3166
Other	8	3 (37.5)	26.9 (1.0,26.9)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	19 (31.7)	26.9 (6.5, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.87	0.79, 5.14	0.1626
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.10	0.30, 5.14	0.8877
Interaction p-value									0.5339
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.02	0.71, 7.19	0.1953
PR/CR	45	13 (28.9)	26.9 (7.4, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.24	0.47, 3.90	0.6752
Interaction p-value									0.5327
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	22 (28.6)	26.9 (11.9, NE)	47	7 (14.9)	NE (NE, NE)	1.58	0.71, 4.02	0.2751
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	5.6 (2.8, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.76	0.34, 12.72	0.5024
Interaction p-value									0.9121

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3af 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Social
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	5.6 (2.8, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	1.29	0.28, 8.99	0.7601
Triplets	71	21 (29.6)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.51	0.67, 3.86	0.3314
Interaction p-value									0.8647
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	23 (30.3)	26.9 (9.2, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	1.43	0.68, 3.29	0.3512
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	26.9 (6.5, NE)	14	3 (21.4)	12.5 (3.1, NE)	1.02	0.29, 4.68	0.9757
BRCA2	57	18 (31.6)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	2.02	0.84, 5.57	0.1195
Interaction p-value									0.4204
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	16 (25.4)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.18	0.50, 3.08	0.7162
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	3.26	0.85, 21.30	0.0875
Interaction p-value									0.2344
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.57	0.15, 2.71	0.4428
Europe	48	15 (31.3)	26.9 (7.4, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	2.27	0.88, 6.97	0.0939
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.73	0.27, 33.32	0.5980
Interaction p-value									0.3120

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3af 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	22 (42.3)	12.0 (3.6, NE)	28	10 (35.7)	6.0 (2.8, NE)	1.08	0.52, 2.38	0.8482
Female	37	15 (40.5)	13.9 (2.8, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	1.83	0.77, 4.79	0.1757
Interaction p-value									0.3729
Age group									
<65 years	61	24 (39.3)	12.0 (4.6, NE)	47	13 (27.7)	12.1 (5.8, NE)	1.37	0.71, 2.78	0.3529
>=65 years	28	13 (46.4)	5.5 (2.8, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	1.28	0.45, 4.56	0.6553
Interaction p-value									0.9212
Race group									
White	81	32 (39.5)	13.9 (4.6, NE)	55	16 (29.1)	12.1 (5.8, NE)	1.34	0.75, 2.51	0.3302
Other	8	5 (62.5)	7.4 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.65	0.26, 31.59	0.6322
Interaction p-value									0.8551
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	25 (41.7)	12.0 (3.6, NE)	38	12 (31.6)	NE (NE, NE)	1.33	0.68, 2.74	0.4141
>6 months	29	12 (41.4)	16.7 (3.8, NE)	20	5 (25.0)	12.1 (5.4,12.1)	1.54	0.57, 4.87	0.4035
Interaction p-value									0.8112
Best response on first-line treatment									
SD	44	17 (38.6)	13.9 (5.5, NE)	30	13 (43.3)	12.1 (2.1, NE)	0.77	0.37, 1.62	0.4752
PR/CR	45	20 (44.4)	12.0 (2.8, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	3.49	1.32, 12.01	0.0101
Interaction p-value									0.0156*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	32 (41.6)	12.0 (4.6, NE)	47	15 (31.9)	12.1 (5.4, NE)	1.24	0.68, 2.35	0.4900
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.68	0.58, 18.76	0.2140
Interaction p-value									0.3706

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ag 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	2.8 (0.9, NE)	0.67	0.15, 3.40	0.6041
Triplets	71	32 (45.1)	12.0 (3.9, NE)	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	1.51	0.81, 2.98	0.1999
Interaction p-value									0.3387
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.47	0.06, 3.94	0.4586
Measurable	76	35 (46.1)	7.8 (3.6, NE)	49	15 (30.6)	12.1 (6.0, NE)	1.57	0.87, 2.97	0.1334
Interaction p-value									0.2612
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	13.9 (3.0, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	1.50	0.46, 6.69	0.5263
BRCA2	57	25 (43.9)	10.2 (3.6, NE)	43	14 (32.6)	12.1 (5.8, NE)	1.39	0.73, 2.74	0.3208
Interaction p-value									0.9173
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	25 (39.7)	13.9 (3.8, NE)	37	14 (37.8)	12.1 (3.7, NE)	1.18	0.62, 2.34	0.6103
(1) Restricted Activity	25	12 (48.0)	10.2 (3.6, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	2.46	0.78, 10.82	0.1330
Interaction p-value									0.2982
Region									
North America	20	12 (60.0)	2.8 (1.0, NE)	10	4 (40.0)	5.4 (0.9, NE)	1.48	0.51, 5.29	0.4877
Europe	48	18 (37.5)	16.7 (3.9, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.59	0.75, 3.58	0.2341
Rest of World	21	7 (33.3)	13.9 (2.8, NE)	10	3 (30.0)	2.8 (1.0, NE)	0.64	0.17, 2.98	0.5284
Interaction p-value									0.5380

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ag 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	23 (44.2)	7.4 (3.6, NE)	28	15 (53.6)	4.6 (1.9,12.1)	0.60	0.32, 1.18	0.1370
Female	37	19 (51.4)	8.3 (2.8,14.1)	30	15 (50.0)	4.6 (3.0, 8.3)	0.85	0.43, 1.70	0.6320
Interaction p-value									0.4794
Age group									
<65 years	61	28 (45.9)	11.3 (4.7,16.6)	47	24 (51.1)	4.7 (2.9, 8.3)	0.65	0.37, 1.14	0.1284
>=65 years	28	14 (50.0)	3.7 (3.0,11.0)	11	6 (54.5)	3.7 (1.2, NE)	0.80	0.32, 2.26	0.6515
Interaction p-value									0.7128
Race group									
White	81	37 (45.7)	7.4 (4.7,15.7)	55	29 (52.7)	4.6 (2.8, 6.0)	0.64	0.39, 1.05	0.0779
Other	8	5 (62.5)	5.1 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	2.44	0.39, 46.87	0.3722
Interaction p-value									0.1811
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	29 (48.3)	7.4 (3.0,11.3)	38	17 (44.7)	4.7 (2.9, NE)	0.99	0.55, 1.84	0.9729
>6 months	29	13 (44.8)	14.1 (4.7, NE)	20	13 (65.0)	4.6 (1.2, 8.3)	0.38	0.17, 0.83	0.0161
Interaction p-value									0.0548
Best response on first-line treatment									
SD	44	18 (40.9)	15.7 (3.7, NE)	30	16 (53.3)	5.7 (2.8, 8.3)	0.59	0.30, 1.18	0.1350
PR/CR	45	24 (53.3)	6.5 (2.8,11.0)	28	14 (50.0)	4.6 (1.7, 6.0)	0.80	0.42, 1.61	0.5263
Interaction p-value									0.5285
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	35 (45.5)	8.3 (5.6,15.7)	47	24 (51.1)	4.4 (2.8, 8.3)	0.63	0.37, 1.07	0.0879
Gemcit./Cisp. or Other	12	7 (58.3)	2.7 (1.0, NE)	11	6 (54.5)	4.6 (1.2, NE)	1.61	0.53, 5.01	0.3965
Interaction p-value									0.1324

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ah 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	2.8 (1.2, NE)	0.88	0.21, 4.28	0.8583
Triplets	71	35 (49.3)	7.4 (4.7,15.7)	44	24 (54.5)	4.6 (2.8, 8.3)	0.65	0.39, 1.11	0.1154
Interaction p-value									0.7015
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	5 (41.7)	8.3 (2.8, NE)	6	4 (66.7)	5.8 (1.0, 8.3)	0.41	0.11, 1.66	0.1984
Measurable	76	37 (48.7)	6.5 (3.6,14.1)	49	26 (53.1)	4.6 (2.8, 6.0)	0.76	0.46, 1.28	0.3001
Interaction p-value									0.3922
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	13 (46.4)	7.4 (2.8, NE)	14	6 (42.9)	4.4 (1.2, NE)	0.71	0.28, 2.04	0.5054
BRCA2	57	27 (47.4)	8.3 (3.7,15.7)	43	23 (53.5)	4.7 (2.9, 8.3)	0.69	0.40, 1.22	0.2052
Interaction p-value									0.9625
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	24 (38.1)	11.0 (6.4, NE)	37	22 (59.5)	4.6 (2.8, 6.0)	0.55	0.31, 0.99	0.0447
(1) Restricted Activity	25	18 (72.0)	4.7 (2.8,11.3)	21	8 (38.1)	4.6 (1.9, NE)	1.16	0.52, 2.84	0.7267
Interaction p-value									0.1413
Region									
North America	20	11 (55.0)	11.0 (5.6,16.6)	10	7 (70.0)	1.9 (1.0, 3.0)	0.24	0.09, 0.68	0.0085
Europe	48	23 (47.9)	7.4 (2.9, NE)	38	19 (50.0)	4.7 (3.7, 8.3)	1.01	0.55, 1.88	0.9801
Rest of World	21	8 (38.1)	7.4 (1.1, NE)	10	4 (40.0)	2.8 (1.0, NE)	0.57	0.18, 2.14	0.3738
Interaction p-value									0.0651

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ah 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	23 (44.2)	5.6 (1.9, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	3.38	1.30, 11.52	0.0106
Female	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.82	0.98, 10.09	0.0545
Interaction p-value									0.8201
Age group									
<65 years	61	25 (41.0)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	2.75	1.29, 6.53	0.0076
>=65 years	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	81	31 (38.3)	NE (NE, NE)	55	8 (14.5)	NE (NE, NE)	2.90	1.40, 6.78	0.0034
Other	8	4 (50.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	23 (38.3)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	3.31	1.36, 9.85	0.0067
>6 months	29	12 (41.4)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	3.10	0.98, 13.63	0.0537
Interaction p-value									0.9380
Best response on first-line treatment									
SD	44	20 (45.5)	5.6 (1.9, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	5.37	1.84, 22.82	0.0011
PR/CR	45	15 (33.3)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	2.01	0.78, 6.18	0.1554
Interaction p-value									0.2144
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	29 (37.7)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	3.89	1.64, 11.45	0.0012
Gemcit./Cisp. or Other	12	6 (50.0)	4.4 (1.0, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	2.49	0.66, 11.81	0.1820
Interaction p-value									0.6052

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ai 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	6 (40.0)	5.6 (1.0, 5.6)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	3.94	0.67, 74.49	0.1410
Triplets	71	28 (39.4)	NE (NE, NE)	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	3.90	1.64, 11.50	0.0013
Interaction p-value									0.9930
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	3.00	0.48, 57.57	0.2622
Measurable	76	30 (39.5)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	3.25	1.51, 8.07	0.0018
Interaction p-value									0.9460
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	14 (50.0)	5.5 (1.1, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	57	19 (33.3)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	1.94	0.88, 4.72	0.1026
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	23 (36.5)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	2.25	1.02, 5.68	0.0456
(1) Restricted Activity	25	12 (48.0)	5.6 (1.0, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	10.97	2.16,199.94	0.0016
Interaction p-value									0.1065
Region									
North America	20	8 (40.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	5.4 (3.0, NE)	1.29	0.37, 5.88	0.7061
Europe	48	17 (35.4)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	3.05	1.20, 9.28	0.0174
Rest of World	21	10 (47.6)	1.9 (1.0, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.3197

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ai 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	12 (23.1)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	12.1 (5.7, NE)	1.23	0.43, 4.42	0.7145
Female	37	8 (21.6)	21.2 (21.2, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	2.10	0.60, 9.58	0.2530
Interaction p-value									0.5495
Age group									
<65 years	61	14 (23.0)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.87	0.71, 5.79	0.2117
>=65 years	28	6 (21.4)	21.2 (5.5, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	0.98	0.22, 6.69	0.9781
Interaction p-value									0.5158
Race group									
White	81	19 (23.5)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	1.58	0.69, 4.07	0.2835
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	14 (23.3)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	2.79	0.91, 12.09	0.0753
>6 months	29	6 (20.7)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	12.1 (5.5,12.1)	0.74	0.21, 2.90	0.6428
Interaction p-value									0.1398
Best response on first-line treatment									
SD	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.60	0.54, 5.78	0.4073
PR/CR	45	9 (20.0)	21.2 (21.2, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.61	0.48, 7.26	0.4599
Interaction p-value									0.9943
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	NE (NE, NE)	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	2.08	0.76, 7.28	0.1611
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	5.6 (2.0, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.13	0.25, 5.75	0.8734
Interaction p-value									0.5190

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3aj 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	0.86	0.08, 18.61	0.9033
Triplets	71	16 (22.5)	NE (NE, NE)	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	2.16	0.79, 7.55	0.1410
Interaction p-value									0.5133
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.43	0.02, 10.99	0.5612
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	1.84	0.78, 5.07	0.1731
Interaction p-value									0.3469
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	1.13	0.27, 7.62	0.8768
BRCA2	57	12 (21.1)	NE (NE, NE)	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	1.70	0.63, 5.36	0.3072
Interaction p-value									0.6794
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	13 (20.6)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.26	0.50, 3.58	0.6386
(1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	3.69	0.65, 69.23	0.1558
Interaction p-value									0.3227
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.31	0.19, 25.69	0.8035
Europe	48	14 (29.2)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	2.38	0.91, 7.39	0.0780
Rest of World	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.49	0.05, 10.68	0.5837
Interaction p-value									0.5257

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3aj 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	21 (40.4)	13.8 (3.4, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	3.65	1.26, 15.45	0.0148
Female	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	0.81	0.27, 2.51	0.6984
Interaction p-value									0.0596
Age group									
<65 years	61	18 (29.5)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.58	0.71, 3.85	0.2711
>=65 years	28	10 (35.7)	26.7 (3.9, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	3.81	0.73, 69.95	0.1273
Interaction p-value									0.3983
Race group									
White	81	25 (30.9)	26.7 (13.8, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	2.23	1.02, 5.59	0.0454
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	2 (66.7)	4.7 (1.0, NE)	0.51	0.08, 3.92	0.4813
Interaction p-value									0.1681
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	21 (35.0)	26.7 (4.6, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.76	0.78, 4.47	0.1762
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	2.16	0.52, 14.56	0.3058
Interaction p-value									0.8196
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	26.7 (13.8, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.29	0.51, 3.68	0.6048
PR/CR	45	15 (33.3)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	3.01	0.99, 13.02	0.0516
Interaction p-value									0.2793
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	NE (NE, NE)	47	7 (14.9)	NE (NE, NE)	1.52	0.67, 3.88	0.3259
Gemcit./Cisp. or Other	12	8 (66.7)	3.4 (1.0, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	4.68	1.17, 31.12	0.0281
Interaction p-value									0.1938

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ak 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	6 (40.0)	4.4 (1.9, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	1.45	0.33, 9.90	0.6416
Triplets	71	20 (28.2)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.59	0.70, 4.05	0.2780
Interaction p-value									0.9216
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	26 (34.2)	26.7 (4.8, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	1.75	0.85, 3.97	0.1320
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	12 (42.9)	13.8 (3.7, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	2.38	0.65, 15.36	0.2115
BRCA2	57	15 (26.3)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.55	0.65, 4.06	0.3278
Interaction p-value									0.6208
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	19 (30.2)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.60	0.70, 4.11	0.2719
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	2.89	0.74, 18.96	0.1347
Interaction p-value									0.4997
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.37	0.32, 9.36	0.6926
Europe	48	14 (29.2)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.78	0.71, 5.03	0.2222
Rest of World	21	8 (38.1)	26.7 (1.1, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.86	0.52, 53.13	0.2606
Interaction p-value									0.8528

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ak 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	16 (30.8)	14.8 (6.5, NE)	28	9 (32.1)	6.0 (3.7, NE)	0.65	0.29, 1.53	0.3086
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	0.75	0.27, 2.16	0.5892
Interaction p-value									0.8169
Age group									
<65 years	61	17 (27.9)	NE (NE, NE)	47	13 (27.7)	12.1 (5.7, NE)	0.76	0.37, 1.60	0.4611
>=65 years	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.69	0.19, 3.19	0.5963
Interaction p-value									0.8988
Race group									
White	81	20 (24.7)	NE (NE, NE)	55	16 (29.1)	12.1 (5.7, NE)	0.62	0.32, 1.22	0.1613
Other	8	4 (50.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	16 (26.7)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.07	0.47, 2.63	0.8822
>6 months	29	8 (27.6)	NE (NE, NE)	20	8 (40.0)	6.0 (3.0,12.1)	0.42	0.15, 1.14	0.0872
Interaction p-value									0.1542
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	30	9 (30.0)	12.1 (5.6, NE)	0.78	0.34, 1.91	0.5807
PR/CR	45	11 (24.4)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.70	0.27, 1.90	0.4635
Interaction p-value									0.8558
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	NE (NE, NE)	47	13 (27.7)	12.1 (5.7, NE)	0.69	0.34, 1.43	0.3071
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	8.3 (3.4, NE)	11	3 (27.3)	5.8 (4.6, NE)	1.09	0.24, 5.56	0.9080
Interaction p-value									0.5837

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3al 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	8.3 (3.4, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.50	0.08, 3.84	0.4665
Triplets	71	20 (28.2)	NE (NE, NE)	44	13 (29.5)	12.1 (5.7, NE)	0.72	0.36, 1.49	0.3634
Interaction p-value									0.7177
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	0	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	24 (31.6)	14.8 (8.3, NE)	49	14 (28.6)	12.1 (5.7, NE)	0.88	0.46, 1.75	0.6984
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	14	4 (28.6)	5.7 (1.9, NE)	0.59	0.18, 2.24	0.4114
BRCA2	57	16 (28.1)	NE (NE, NE)	43	12 (27.9)	12.1 (5.8, NE)	0.83	0.39, 1.79	0.6214
Interaction p-value									0.6477
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	16 (25.4)	NE (NE, NE)	37	12 (32.4)	12.1 (5.7, NE)	0.64	0.30, 1.39	0.2539
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	1.06	0.33, 4.02	0.9224
Interaction p-value									0.4832
Region									
North America	20	8 (40.0)	14.8 (5.9, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.74	0.21, 3.37	0.6584
Europe	48	13 (27.1)	NE (NE, NE)	38	11 (28.9)	12.1 (5.7, NE)	0.84	0.38, 1.92	0.6743
Rest of World	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.37	0.06, 2.82	0.3009
Interaction p-value									0.7262

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3al 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	10 (19.2)	NE (NE, NE)	28	2 (7.1)	NE (NE, NE)	2.18	0.57, 14.19	0.2760
Female	37	15 (40.5)	9.1 (4.0, NE)	30	6 (20.0)	20.3 (12.5,20.3)	2.26	0.92, 6.36	0.0768
Interaction p-value									0.9666
Age group									
<65 years	61	16 (26.2)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	20.3 (12.5, NE)	1.31	0.57, 3.25	0.5261
>=65 years	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	81	20 (24.7)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	20.3 (12.5, NE)	1.72	0.76, 4.39	0.2000
Other	8	5 (62.5)	2.5 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	3.20	0.51, 61.65	0.2356
Interaction p-value									0.5828
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	16 (26.7)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	20.3 (12.5, NE)	1.29	0.57, 3.19	0.5496
>6 months	29	9 (31.0)	NE (NE, NE)	20	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	44	14 (31.8)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	1.76	0.67, 5.46	0.2602
PR/CR	45	11 (24.4)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	20.3 (20.3, NE)	2.15	0.67, 9.50	0.2114
Interaction p-value									0.8118
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	20.3 (12.5, NE)	1.36	0.62, 3.30	0.4496
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3am 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	19 (26.8)	NE (NE, NE)	44	8 (18.2)	20.3 (12.5, NE)	1.33	0.60, 3.23	0.4903
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	20.3 (NE, NE)	1.68	0.22, 34.02	0.6392
Measurable	76	22 (28.9)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	1.93	0.87, 4.89	0.1113
Interaction p-value									0.9119
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	12.5 (12.5, NE)	2.58	0.69, 16.70	0.1727
BRCA2	57	14 (24.6)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	1.62	0.65, 4.59	0.3094
Interaction p-value									0.6027
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	15 (23.8)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	20.3 (12.5, NE)	1.27	0.54, 3.34	0.5923
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	6.59	1.26,120.98	0.0221
Interaction p-value									0.1015
Region									
North America	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	20.3 (4.1,20.3)	1.55	0.37, 10.41	0.5714
Europe	48	9 (18.8)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.34	0.46, 4.36	0.5981
Rest of World	21	9 (42.9)	4.6 (1.8, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	3.67	0.68, 67.81	0.1460
Interaction p-value									0.6558

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3am 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.1.3.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	7 (13.5)	NE (NE, NE)	27	3 (11.1)	NE (NE, NE)	0.94	0.26, 4.40	0.9346
Female	37	7 (18.9)	30.4 (30.4, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	1.31	0.35, 6.23	0.6969
Interaction p-value									0.7377
Age group									
<65 years	61	10 (16.4)	NE (NE, NE)	46	6 (13.0)	NE (NE, NE)	0.97	0.35, 2.89	0.9485
>=65 years	28	4 (14.3)	30.4 (30.4, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	81	14 (17.3)	30.4 (17.5, NE)	54	5 (9.3)	NE (NE, NE)	1.40	0.52, 4.39	0.5195
Other	8	0	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	9 (15.0)	30.4 (17.5, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.68	0.23, 2.06	0.4765
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	30.4 (17.5, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.44	0.62, 16.14	0.2187
PR/CR	45	4 (8.9)	NE (NE, NE)	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	0.48	0.11, 2.04	0.3078
Interaction p-value									0.1107
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	13 (16.9)	30.4 (30.4, NE)	46	5 (10.9)	NE (NE, NE)	1.13	0.41, 3.59	0.8165
Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.84	0.03, 21.34	0.9042
Interaction p-value									0.8458

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3an 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	2 (13.3)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.01	0.10, 21.85	0.9908
Triplets	71	12 (16.9)	30.4 (30.4, NE)	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	1.05	0.37, 3.35	0.9353
Interaction p-value									0.9821
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	12.0 (NE, NE)	1.39	0.18, 28.14	0.7720
Measurable	76	11 (14.5)	30.4 (17.5, NE)	48	5 (10.4)	NE (NE, NE)	1.03	0.36, 3.35	0.9520
Interaction p-value									0.8155
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	30.4 (15.6,30.4)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	2.11	0.35, 40.01	0.4559
BRCA2	57	8 (14.0)	NE (NE, NE)	42	5 (11.9)	NE (NE, NE)	0.89	0.29, 3.01	0.8491
Interaction p-value									0.4596
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	9 (14.3)	NE (NE, NE)	36	4 (11.1)	NE (NE, NE)	1.04	0.33, 3.93	0.9434
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	1.26	0.26, 8.93	0.7813
Interaction p-value									0.8558
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	12.0 (1.9,12.0)	0.74	0.15, 5.32	0.7351
Europe	48	6 (12.5)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.08	0.31, 4.22	0.9093
Rest of World	21	3 (14.3)	30.4 (30.4, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.7319

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3an 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.1.3.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	7 (13.5)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.74	0.22, 2.87	0.6432
Female	37	5 (13.5)	37.1 (31.3,37.1)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	1.54	0.31, 11.05	0.6048
Interaction p-value									0.4814
Age group									
<65 years	61	7 (11.5)	37.1 (37.1, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	0.72	0.22, 2.29	0.5642
>=65 years	28	5 (17.9)	31.3 (31.3, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	81	10 (12.3)	37.1 (31.3, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	0.83	0.29, 2.54	0.7395
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	8 (13.3)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.82	0.26, 2.75	0.7297
>6 months	29	4 (13.8)	37.1 (NE, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	2.09	0.30, 41.23	0.4866
Interaction p-value									0.4327
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	31.3 (31.3, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.58	0.64, 17.16	0.1934
PR/CR	45	3 (6.7)	37.1 (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.35	0.07, 1.60	0.1699
Interaction p-value									0.0550
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	11 (14.3)	37.1 (31.3, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.04	0.36, 3.40	0.9388
Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.85	0.03, 21.47	0.9085
Interaction p-value									0.8926

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ao 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.1.3.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	0.49	0.02, 12.45	0.6198
Triplets	71	11 (15.5)	37.1 (31.3, NE)	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	1.06	0.37, 3.46	0.9120
Interaction p-value									0.6148
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	37.1 (1.0,37.1)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	9 (11.8)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	0.83	0.29, 2.52	0.7308
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	31.3 (NE, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	0.95	0.26, 4.45	0.9406
BRCA2	57	5 (8.8)	37.1 (37.1, NE)	43	3 (7.0)	NE (NE, NE)	0.86	0.19, 4.44	0.8507
Interaction p-value									0.9276
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	8 (12.7)	37.1 (31.3, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	0.89	0.26, 3.50	0.8622
(1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	1.38	0.27, 9.97	0.7058
Interaction p-value									0.6856
Region									
North America	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	48	6 (12.5)	37.1 (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.84	0.25, 2.93	0.7699
Rest of World	21	5 (23.8)	31.3 (31.3, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.51	0.23, 29.60	0.7014
Interaction p-value									0.6274

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ao 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.1 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical for Age group=<65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

61	47	37	25	21	17	15	13	11	7	6	5	5	4	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
47	38	21	11	6	6	5	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3da 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Physical for Age group=>=65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	16	12	8	7	6	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	9	6	4	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3db 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Physical for Time on first-line treatment before randomisation=<=6 months
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

60	39	29	16	13	11	10	9	9	5	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
38	32	18	10	6	5	5	4	4	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dc 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Physical for Time on first-line treatment before randomisation=>6 months
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

29	24	20	17	15	12	9	7	5	5	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
20	15	9	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dd 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.5 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Emotional for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

63	52	36	23	18	14	10	8	6	5	5	4	4	4	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
37	29	15	9	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3de 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.6 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Emotional for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	17	12	7	4	4	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	14	6	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3df 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.7 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

63	47	34	22	19	15	11	8	7	6	6	5	5	5	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
37	29	17	10	5	5	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dg 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.8 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	16	13	9	8	8	7	5	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	15	7	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dh 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.9 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive for Region=North America
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

20	16	12	10	8	8	8	6	4	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
10	6	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3di 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.10 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive for Region=Europe
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

48	34	26	17	15	11	7	4	4	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
38	33	18	10	6	5	4	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dj 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.11 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive for Region=Rest of World
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

21	14	9	4	4	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
10	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dk 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.12 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	28	22	14	11	9	8	7	6	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	22	11	7	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dl 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.1.4.13 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

45	28	18	11	9	7	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
28	21	13	5	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3dm 18DEC2019:13:08 krgf001

Anhang 4-G13.2: Verbesserungsrate

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	13 (25.0)	28	5 (17.9)	Odds Ratio [a]	1.53 (0.51, 5.28)	0.4595
					Relative Risk [d]	1.40 (0.59, 4.00)	0.4595
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.13, 0.25)	0.4595
Sex: Female	37	13 (35.1)	30	8 (26.7)	Odds Ratio [a]	1.49 (0.53, 4.41)	0.4558
					Relative Risk [d]	1.32 (0.64, 2.94)	0.4558
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.14, 0.30)	0.4558
Age group: <65 years	61	22 (36.1)	47	9 (19.1)	Odds Ratio [a]	2.38 (0.997, 6.07)	0.0507
					Relative Risk [d]	1.88 (0.998, 3.96)	0.0507
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.00, 0.33)	0.0507
Age group: >=65 years	28	4 (14.3)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.29 (0.05, 1.51)	0.1387
					Relative Risk [d]	0.39 (0.11, 1.40)	0.1387
					Risk Difference [g]	-0.22 (-0.54, 0.07)	0.1387
Race group: White	81	22 (27.2)	55	10 (18.2)	Odds Ratio [b]	1.64 (0.73, 3.87)	0.2351
					Relative Risk [e]	1.49 (0.77, 2.90)	0.2138
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.06, 0.23)	0.2205

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprba 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	3 (100)	Odds Ratio [b]	0.14 (0.00, 2.17)	0.1758
					Relative Risk [e]	0.50 (0.25,0.9998)	0.0728
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	15 (25.0)	38	10 (26.3)	Odds Ratio [a]	0.93 (0.37, 2.41)	0.8844
					Relative Risk [d]	0.95 (0.48, 1.98)	0.8844
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.20, 0.16)	0.8844
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	11 (37.9)	20	3 (15.0)	Odds Ratio [a]	3.46 (0.90, 17.30)	0.0725
					Relative Risk [d]	2.53 (0.93, 10.16)	0.0725
					Risk Difference [g]	0.23 (-0.02, 0.45)	0.0725
Best response on first-line treatment: SD	44	15 (34.1)	30	7 (23.3)	Odds Ratio [a]	1.70 (0.61, 5.09)	0.3159
					Relative Risk [d]	1.46 (0.71, 3.43)	0.3159
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.11, 0.31)	0.3159

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprba 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	11 (24.4)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.19 (0.39, 3.87)	0.7660
					Relative Risk [d]	1.14 (0.49, 2.99)	0.7660
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.18, 0.22)	0.7660
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	47	9 (19.1)	Odds Ratio [a]	1.91 (0.82, 4.77)	0.1355
					Relative Risk [d]	1.63 (0.87, 3.42)	0.1355
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.04, 0.27)	0.1355
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.35 (0.04, 2.32)	0.2798
					Relative Risk [d]	0.46 (0.07, 1.89)	0.2798
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.54, 0.16)	0.2798
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	3 (20.0)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	0.87 (0.12, 7.89)	0.8971
					Relative Risk [d]	0.90 (0.18, 5.89)	0.8971
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.39, 0.30)	0.8971

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprba 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	23 (32.4)	44	8 (18.2)	Odds Ratio [a]	2.16 (0.89, 5.65)	0.0890
					Relative Risk [d]	1.78 (0.92, 3.93)	0.0890
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.02, 0.29)	0.0890
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	6 (50.0)	6	4 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.05, 3.66)	0.4991
					Relative Risk [d]	0.75 (0.32, 1.98)	0.4991
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.58, 0.31)	0.4991
Disease at baseline: Measurable	76	20 (26.3)	49	9 (18.4)	Odds Ratio [a]	1.59 (0.67, 4.00)	0.2988
					Relative Risk [d]	1.43 (0.74, 3.07)	0.2988
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.07, 0.22)	0.2988
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	9 (32.1)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	2.84 (0.60, 20.78)	0.1982
					Relative Risk [d]	2.25 (0.69, 13.48)	0.1982
					Risk Difference [g]	0.18 (-0.10, 0.41)	0.1982

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprba 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	15 (26.3)	43	11 (25.6)	Odds Ratio [a]	1.04 (0.42, 2.61)	0.9339
					Relative Risk [d]	1.03 (0.53, 2.08)	0.9339
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.17, 0.18)	0.9339
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	17 (27.0)	37	10 (27.0)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.40, 2.55)	0.9963
					Relative Risk [d]	1.00 (0.52, 2.04)	0.9963
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.19, 0.17)	0.9963
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	21	3 (14.3)	Odds Ratio [a]	2.82 (0.69, 14.56)	0.1534
					Relative Risk [d]	2.24 (0.75, 9.28)	0.1534
					Risk Difference [g]	0.18 (-0.07, 0.41)	0.1534
Region: North America	20	6 (30.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [a]	3.86 (0.53, 79.26)	0.1976
					Relative Risk [d]	3.00 (0.62, 52.73)	0.1976
					Risk Difference [g]	0.20 (-0.12, 0.46)	0.1976

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprba 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	13 (27.1)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [a]	1.39 (0.52, 3.94)	0.5162
					Relative Risk [d]	1.29 (0.61, 2.95)	0.5162
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.13, 0.24)	0.5162
Region: Rest of World	21	7 (33.3)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.75 (0.16, 3.75)	0.7180
					Relative Risk [d]	0.83 (0.32, 2.57)	0.7180
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.42, 0.28)	0.7180

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprba 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	8 (15.4)	28	2 (7.1)	Odds Ratio [a]	2.36 (0.54, 16.45)	0.2686
					Relative Risk [d]	2.15 (0.59, 13.63)	0.2686
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.07, 0.22)	0.2686
Sex: Female	37	12 (32.4)	30	10 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.96 (0.34, 2.71)	0.9378
					Relative Risk [d]	0.97 (0.49, 2.00)	0.9378
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.24, 0.21)	0.9378
Age group: <65 years	61	17 (27.9)	47	8 (17.0)	Odds Ratio [a]	1.88 (0.75, 5.06)	0.1803
					Relative Risk [d]	1.64 (0.80, 3.71)	0.1803
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.05, 0.26)	0.1803
Age group: >=65 years	28	3 (10.7)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.21 (0.03, 1.16)	0.0728
					Relative Risk [d]	0.29 (0.07, 1.13)	0.0728
					Risk Difference [g]	-0.26 (-0.57, 0.02)	0.0728
Race group: White	81	18 (22.2)	55	12 (21.8)	Odds Ratio [b]	1.01 (0.45, 2.33)	0.9736
					Relative Risk [d]	1.02 (0.54, 2.01)	0.9555
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.14, 0.14)	0.9555

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	0	Odds Ratio [b]	2.69 (0.15, 413.24)	0.5292
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	13 (21.7)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [a]	1.04 (0.39, 2.90)	0.9424
					Relative Risk [d]	1.03 (0.48, 2.38)	0.9424
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.17, 0.17)	0.9424
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	7 (24.1)	20	4 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.27 (0.33, 5.55)	0.7318
					Relative Risk [d]	1.21 (0.42, 4.11)	0.7318
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.21, 0.27)	0.7318
Best response on first-line treatment: SD	44	12 (27.3)	30	5 (16.7)	Odds Ratio [a]	1.87 (0.61, 6.53)	0.2800
					Relative Risk [d]	1.64 (0.68, 4.71)	0.2800
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.09, 0.29)	0.2800

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	8 (17.8)	28	7 (25.0)	Odds Ratio [a]	0.65 (0.20, 2.09)	0.4613
					Relative Risk [d]	0.71 (0.28, 1.82)	0.4613
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.28, 0.12)	0.4613
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	19 (24.7)	47	11 (23.4)	Odds Ratio [b]	1.06 (0.46, 2.50)	0.8950
					Relative Risk [d]	1.05 (0.56, 2.10)	0.8724
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.15, 0.16)	0.8724
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	11	1 (9.1)	Odds Ratio [b]	0.91 (0.07, 12.61)	0.9411
					Relative Risk [d]	0.92 (0.04, 21.36)	0.9487
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.28, 0.26)	0.9487
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	1 (6.7)	9	0	Odds Ratio [b]	1.97 (0.09, 299.38)	0.6753
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	19 (26.8)	44	11 (25.0)	Odds Ratio [b]	1.08 (0.47, 2.58)	0.8552
					Relative Risk [d]	1.07 (0.57, 2.12)	0.8342
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.15, 0.18)	0.8342
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	5 (41.7)	6	4 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.36 (0.04, 2.61)	0.3138
					Relative Risk [d]	0.63 (0.24, 1.71)	0.3138
					Risk Difference [g]	-0.25 (-0.65, 0.23)	0.3138
Disease at baseline: Measurable	76	15 (19.7)	49	8 (16.3)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.50, 3.38)	0.6290
					Relative Risk [d]	1.21 (0.57, 2.80)	0.6290
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.11, 0.17)	0.6290
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	7 (25.0)	14	0	Odds Ratio [b]	10.12 (1.08,1350.91)	0.0407
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	12 (21.1)	43	11 (25.6)	Odds Ratio [b]	0.78 (0.31, 1.96)	0.5897
					Relative Risk [d]	0.82 (0.40, 1.72)	0.5951
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.22, 0.12)	0.5951
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	13 (20.6)	37	6 (16.2)	Odds Ratio [a]	1.34 (0.48, 4.16)	0.5833
					Relative Risk [d]	1.27 (0.55, 3.36)	0.5833
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.12, 0.19)	0.5833
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	21	6 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.27, 3.62)	0.9658
					Relative Risk [d]	0.98 (0.38, 2.62)	0.9658
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.27, 0.25)	0.9658
Region: North America	20	5 (25.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [b]	0.76 (0.15, 4.05)	0.7381
					Relative Risk [d]	0.83 (0.25, 3.42)	0.7717
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.40, 0.27)	0.7717

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbb 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	9 (18.8)	38	9 (23.7)	Odds Ratio [b]	0.75 (0.27, 2.09)	0.5743
					Relative Risk [d]	0.79 (0.34, 1.84)	0.5774
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.23, 0.12)	0.5774
Region: Rest of World	21	6 (28.6)	10	0	Odds Ratio [b]	8.81 (0.88,1194.66)	0.0680
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbb 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	13 (25.0)	28	8 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.83 (0.30, 2.41)	0.7302
					Relative Risk [d]	0.88 (0.42, 1.97)	0.7302
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.25, 0.16)	0.7302
Sex: Female	37	13 (35.1)	30	9 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.45, 3.63)	0.6557
					Relative Risk [d]	1.17 (0.59, 2.48)	0.6557
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.18, 0.27)	0.6557
Age group: <65 years	61	23 (37.7)	47	11 (23.4)	Odds Ratio [a]	1.98 (0.86, 4.77)	0.1095
					Relative Risk [d]	1.61 (0.90, 3.12)	0.1095
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.03, 0.31)	0.1095
Age group: >=65 years	28	3 (10.7)	11	6 (54.5)	Odds Ratio [a]	0.10 (0.02, 0.50)	0.0049
					Relative Risk [d]	0.20 (0.05, 0.60)	0.0049
					Risk Difference [g]	-0.44 (-0.72, -0.13)	0.0049
Race group: White	81	21 (25.9)	55	17 (30.9)	Odds Ratio [b]	0.78 (0.37, 1.66)	0.5205
					Relative Risk [d]	0.84 (0.49, 1.46)	0.5262
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.21, 0.10)	0.5262

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	5 (62.5)	3	0	Odds Ratio [b]	11.00 (0.72,1664.45)	0.0885
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	17 (28.3)	38	12 (31.6)	Odds Ratio [a]	0.86 (0.35, 2.10)	0.7322
					Relative Risk [d]	0.90 (0.49, 1.72)	0.7322
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.22, 0.15)	0.7322
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	9 (31.0)	20	5 (25.0)	Odds Ratio [a]	1.35 (0.38, 5.17)	0.6443
					Relative Risk [d]	1.24 (0.50, 3.54)	0.6443
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.20, 0.30)	0.6443
Best response on first-line treatment: SD	44	12 (27.3)	30	7 (23.3)	Odds Ratio [a]	1.23 (0.43, 3.76)	0.7023
					Relative Risk [d]	1.17 (0.53, 2.82)	0.7023
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.17, 0.23)	0.7023

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	14 (31.1)	28	10 (35.7)	Odds Ratio [a]	0.81 (0.30, 2.24)	0.6847
					Relative Risk [d]	0.87 (0.45, 1.76)	0.6847
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.27, 0.17)	0.6847
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	22 (28.6)	47	14 (29.8)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.43, 2.12)	0.8851
					Relative Risk [d]	0.96 (0.55, 1.74)	0.8851
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.18, 0.15)	0.8851
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	1.33 (0.22, 8.71)	0.7520
					Relative Risk [d]	1.22 (0.34, 5.12)	0.7520
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.32, 0.42)	0.7520
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	4 (26.7)	9	1 (11.1)	Odds Ratio [a]	2.91 (0.34, 62.84)	0.3463
					Relative Risk [d]	2.40 (0.43, 43.10)	0.3463
					Risk Difference [g]	0.16 (-0.19, 0.45)	0.3463

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	21 (29.6)	44	14 (31.8)	Odds Ratio [a]	0.90 (0.40, 2.06)	0.7999
					Relative Risk [d]	0.93 (0.53, 1.68)	0.7999
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.20, 0.15)	0.7999
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	4 (33.3)	6	4 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.25 (0.03, 1.86)	0.1778
					Relative Risk [d]	0.50 (0.16, 1.44)	0.1778
					Risk Difference [g]	-0.33 (-0.71, 0.15)	0.1778
Disease at baseline: Measurable	76	22 (28.9)	49	12 (24.5)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.56, 2.91)	0.5830
					Relative Risk [d]	1.18 (0.66, 2.26)	0.5830
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.12, 0.20)	0.5830
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	8 (28.6)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	2.40 (0.50, 17.68)	0.2901
					Relative Risk [d]	2.00 (0.59, 12.10)	0.2901
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.14, 0.37)	0.2901

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	17 (29.8)	43	15 (34.9)	Odds Ratio [a]	0.79 (0.34, 1.86)	0.5919
					Relative Risk [d]	0.85 (0.48, 1.54)	0.5919
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.24, 0.13)	0.5919
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	16 (25.4)	37	7 (18.9)	Odds Ratio [a]	1.46 (0.55, 4.18)	0.4528
					Relative Risk [d]	1.34 (0.64, 3.21)	0.4528
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.11, 0.22)	0.4528
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	10 (47.6)	Odds Ratio [a]	0.62 (0.19, 2.02)	0.4253
					Relative Risk [d]	0.76 (0.36, 1.53)	0.4253
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.39, 0.17)	0.4253
Region: North America	20	7 (35.0)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.15 (0.40, 16.94)	0.3878
					Relative Risk [d]	1.75 (0.53, 10.33)	0.3878
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.20, 0.44)	0.3878

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbc 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	12 (25.0)	38	13 (34.2)	Odds Ratio [a]	0.64 (0.25, 1.64)	0.3512
					Relative Risk [d]	0.73 (0.37, 1.43)	0.3512
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.29, 0.10)	0.3512
Region: Rest of World	21	7 (33.3)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.37, 15.65)	0.4349
					Relative Risk [d]	1.67 (0.50, 9.86)	0.4349
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.22, 0.42)	0.4349

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbc 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	13 (25.0)	28	3 (10.7)	Odds Ratio [a]	2.78 (0.80, 13.00)	0.1129
					Relative Risk [d]	2.33 (0.84, 9.57)	0.1129
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.04, 0.30)	0.1129
Sex: Female	37	9 (24.3)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	2.09 (0.60, 8.47)	0.2515
					Relative Risk [d]	1.82 (0.66, 6.21)	0.2515
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.08, 0.29)	0.2515
Age group: <65 years	61	16 (26.2)	47	7 (14.9)	Odds Ratio [b]	1.96 (0.77, 5.38)	0.1612
					Relative Risk [d]	1.76 (0.82, 4.26)	0.1481
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.04, 0.26)	0.1481
Age group: >=65 years	28	6 (21.4)	11	0	Odds Ratio [b]	6.64 (0.68,895.03)	0.1168
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Race group: White	81	21 (25.9)	55	7 (12.7)	Odds Ratio [b]	2.30 (0.96, 6.07)	0.0634
					Relative Risk [d]	2.04 (0.98, 4.87)	0.0557
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.00, 0.26)	0.0557

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	1 (12.5)	3	0	Odds Ratio [b]	1.40 (0.06,226.09)	0.8452
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	15 (25.0)	38	5 (13.2)	Odds Ratio [a]	2.20 (0.77, 7.31)	0.1468
					Relative Risk [d]	1.90 (0.81, 5.46)	0.1468
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.04, 0.27)	0.1468
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	7 (24.1)	20	2 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.86 (0.60, 20.84)	0.1949
					Relative Risk [d]	2.41 (0.66, 15.10)	0.1949
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.08, 0.34)	0.1949
Best response on first-line treatment: SD	44	10 (22.7)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.65 (0.73, 12.68)	0.1457
					Relative Risk [d]	2.27 (0.77, 9.52)	0.1457
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.05, 0.29)	0.1457

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	12 (26.7)	28	4 (14.3)	Odds Ratio [a]	2.18 (0.67, 8.56)	0.2034
					Relative Risk [d]	1.87 (0.73, 6.17)	0.2034
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.07, 0.30)	0.2034
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	47	4 (8.5)	Odds Ratio [a]	3.77 (1.31, 13.68)	0.0122
					Relative Risk [d]	3.05 (1.25, 10.01)	0.0122
					Risk Difference [g]	0.17 (0.04, 0.30)	0.0122
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.53 (0.06, 3.99)	0.5373
					Relative Risk [d]	0.61 (0.09, 3.07)	0.5373
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.45, 0.24)	0.5373
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	3 (20.0)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	0.87 (0.12, 7.89)	0.8971
					Relative Risk [d]	0.90 (0.18, 5.89)	0.8971
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.39, 0.30)	0.8971

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	19 (26.8)	44	3 (6.8)	Odds Ratio [a]	4.99 (1.57, 22.29)	0.0050
					Relative Risk [d]	3.92 (1.44, 16.03)	0.0050
					Risk Difference [g]	0.20 (0.07, 0.33)	0.0050
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	4 (33.3)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.13, 9.52)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.26, 5.80)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.46, 0.42)	1.0000
Disease at baseline: Measurable	76	18 (23.7)	49	5 (10.2)	Odds Ratio [a]	2.73 (1.001, 8.78)	0.0498
					Relative Risk [d]	2.32 (1.001, 6.67)	0.0498
					Risk Difference [g]	0.13 (0.00, 0.26)	0.0498
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	6 (21.4)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.64 (0.32, 12.36)	0.5710
					Relative Risk [d]	1.50 (0.40, 9.35)	0.5710
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.20, 0.29)	0.5710

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	15 (26.3)	43	4 (9.3)	Odds Ratio [a]	3.48 (1.15, 13.03)	0.0264
					Relative Risk [d]	2.83 (1.12, 9.39)	0.0264
					Risk Difference [g]	0.17 (0.02, 0.31)	0.0264
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	18 (28.6)	37	4 (10.8)	Odds Ratio [a]	3.30 (1.11, 12.23)	0.0310
					Relative Risk [d]	2.64 (1.08, 8.63)	0.0310
					Risk Difference [g]	0.18 (0.02, 0.32)	0.0310
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	21	3 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.22, 6.45)	0.8717
					Relative Risk [d]	1.12 (0.28, 5.17)	0.8717
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.20, 0.23)	0.8717
Region: North America	20	4 (20.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.25 (0.28, 47.65)	0.4726
					Relative Risk [d]	2.00 (0.35, 36.40)	0.4726
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.21, 0.34)	0.4726

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	11 (22.9)	38	4 (10.5)	Odds Ratio [a]	2.53 (0.78, 9.81)	0.1246
					Relative Risk [d]	2.18 (0.82, 7.37)	0.1246
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.04, 0.28)	0.1246
Region: Rest of World	21	7 (33.3)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.37, 15.65)	0.4349
					Relative Risk [d]	1.67 (0.50, 9.86)	0.4349
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.22, 0.42)	0.4349

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	12 (23.1)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.10 (0.37, 3.53)	0.8659
					Relative Risk [d]	1.08 (0.47, 2.81)	0.8659
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.19, 0.20)	0.8659
Sex: Female	37	11 (29.7)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	2.75 (0.82, 10.95)	0.1026
					Relative Risk [d]	2.23 (0.86, 7.42)	0.1026
					Risk Difference [g]	0.16 (-0.03, 0.35)	0.1026
Age group: <65 years	61	17 (27.9)	47	8 (17.0)	Odds Ratio [a]	1.88 (0.75, 5.06)	0.1803
					Relative Risk [d]	1.64 (0.80, 3.71)	0.1803
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.05, 0.26)	0.1803
Age group: >=65 years	28	6 (21.4)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.23 (0.23, 9.46)	0.8196
					Relative Risk [d]	1.18 (0.32, 7.22)	0.8196
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.28, 0.28)	0.8196
Race group: White	81	21 (25.9)	55	9 (16.4)	Odds Ratio [b]	1.74 (0.76, 4.24)	0.1952
					Relative Risk [d]	1.58 (0.81, 3.40)	0.1809
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.05, 0.23)	0.1809

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbe 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.64 (0.05, 9.66)	0.7284
					Relative Risk [d]	0.75 (0.10, 12.78)	0.7849
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.67, 0.43)	0.7849
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	17 (28.3)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [a]	2.11 (0.78, 6.39)	0.1453
					Relative Risk [d]	1.79 (0.83, 4.61)	0.1453
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.05, 0.28)	0.1453
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	6 (20.7)	20	4 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.04 (0.26, 4.64)	0.9530
					Relative Risk [d]	1.03 (0.34, 3.62)	0.9530
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.24, 0.23)	0.9530
Best response on first-line treatment: SD	44	10 (22.7)	30	2 (6.7)	Odds Ratio [a]	4.12 (0.98, 28.24)	0.0532
					Relative Risk [d]	3.41 (0.99, 21.17)	0.0532
					Risk Difference [g]	0.16 (-0.00, 0.32)	0.0532

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbe 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	13 (28.9)	28	8 (28.6)	Odds Ratio [a]	1.02 (0.36, 2.97)	0.9768
					Relative Risk [d]	1.01 (0.49, 2.26)	0.9768
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.22, 0.21)	0.9768
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	47	7 (14.9)	Odds Ratio [a]	2.01 (0.80, 5.52)	0.1388
					Relative Risk [d]	1.74 (0.84, 4.16)	0.1388
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.04, 0.25)	0.1388
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.89 (0.13, 6.06)	0.9013
					Relative Risk [d]	0.92 (0.20, 4.10)	0.9013
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.38, 0.33)	0.9013
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	4 (26.7)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	1.27 (0.19, 10.99)	0.8066
					Relative Risk [d]	1.20 (0.29, 7.45)	0.8066
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.33, 0.37)	0.8066

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbe 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	19 (26.8)	44	6 (13.6)	Odds Ratio [a]	2.31 (0.88, 6.85)	0.0891
					Relative Risk [d]	1.96 (0.91, 5.05)	0.0891
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.02, 0.27)	0.0891
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	4 (33.3)	6	0	Odds Ratio [b]	6.88 (0.56,975.16)	0.1454
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Disease at baseline: Measurable	76	18 (23.7)	49	10 (20.4)	Odds Ratio [b]	1.19 (0.51, 2.88)	0.6904
					Relative Risk [d]	1.16 (0.60, 2.42)	0.6667
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.12, 0.18)	0.6667
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	9 (32.1)	14	3 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.74 (0.41, 9.08)	0.4617
					Relative Risk [d]	1.50 (0.54, 5.98)	0.4617
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.19, 0.36)	0.4617

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbe 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	13 (22.8)	43	7 (16.3)	Odds Ratio [a]	1.52 (0.56, 4.42)	0.4155
					Relative Risk [d]	1.40 (0.63, 3.45)	0.4155
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.10, 0.22)	0.4155
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	18 (28.6)	37	5 (13.5)	Odds Ratio [a]	2.56 (0.91, 8.39)	0.0751
					Relative Risk [d]	2.11 (0.93, 5.98)	0.0751
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.02, 0.30)	0.0751
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	21	5 (23.8)	Odds Ratio [a]	0.80 (0.19, 3.34)	0.7553
					Relative Risk [d]	0.84 (0.27, 2.65)	0.7553
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.28, 0.20)	0.7553
Region: North America	20	5 (25.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [a]	3.00 (0.40, 62.37)	0.3104
					Relative Risk [d]	2.50 (0.48, 44.56)	0.3104
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.16, 0.40)	0.3104

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbe 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	12 (25.0)	38	7 (18.4)	Odds Ratio [a]	1.48 (0.53, 4.40)	0.4627
					Relative Risk [d]	1.36 (0.61, 3.34)	0.4627
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.11, 0.24)	0.4627
Region: Rest of World	21	6 (28.6)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.60 (0.29, 12.68)	0.6047
					Relative Risk [d]	1.43 (0.41, 8.60)	0.6047
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.26, 0.37)	0.6047

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbe 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	15 (28.8)	28	15 (53.6)	Odds Ratio [a]	0.35 (0.13, 0.91)	0.0302
					Relative Risk [d]	0.54 (0.30, 0.94)	0.0302
					Risk Difference [g]	-0.25 (-0.46, -0.02)	0.0302
Sex: Female	37	15 (40.5)	30	9 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.59 (0.58, 4.53)	0.3691
					Relative Risk [d]	1.35 (0.70, 2.81)	0.3691
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.13, 0.33)	0.3691
Age group: <65 years	61	23 (37.7)	47	19 (40.4)	Odds Ratio [a]	0.89 (0.41, 1.95)	0.7738
					Relative Risk [d]	0.93 (0.58, 1.52)	0.7738
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.21, 0.16)	0.7738
Age group: >=65 years	28	7 (25.0)	11	5 (45.5)	Odds Ratio [a]	0.40 (0.09, 1.76)	0.2213
					Relative Risk [d]	0.55 (0.22, 1.51)	0.2213
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.53, 0.12)	0.2213
Race group: White	81	26 (32.1)	55	23 (41.8)	Odds Ratio [a]	0.66 (0.32, 1.34)	0.2478
					Relative Risk [d]	0.77 (0.49, 1.21)	0.2478
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.26, 0.07)	0.2478

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.13, 54.29)	0.6179
					Relative Risk [d]	1.50 (0.36, 23.21)	0.6179
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.46, 0.67)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	19 (31.7)	38	16 (42.1)	Odds Ratio [a]	0.64 (0.27, 1.48)	0.2950
					Relative Risk [d]	0.75 (0.44, 1.30)	0.2950
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.30, 0.09)	0.2950
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	11 (37.9)	20	8 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.92 (0.28, 3.00)	0.8839
					Relative Risk [d]	0.95 (0.47, 2.05)	0.8839
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.30, 0.25)	0.8839
Best response on first-line treatment: SD	44	15 (34.1)	30	8 (26.7)	Odds Ratio [a]	1.42 (0.52, 4.09)	0.4959
					Relative Risk [d]	1.28 (0.64, 2.82)	0.4959
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.14, 0.28)	0.4959

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	15 (33.3)	28	16 (57.1)	Odds Ratio [a]	0.38 (0.14, 0.98)	0.0453
					Relative Risk [d]	0.58 (0.34, 0.99)	0.0453
					Risk Difference [g]	-0.24 (-0.46, -0.00)	0.0453
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	25 (32.5)	47	21 (44.7)	Odds Ratio [a]	0.60 (0.28, 1.26)	0.1735
					Relative Risk [d]	0.73 (0.46, 1.16)	0.1735
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.30, 0.05)	0.1735
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.34, 12.24)	0.4672
					Relative Risk [d]	1.53 (0.48, 6.13)	0.4672
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.24, 0.50)	0.4672
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	4 (26.7)	9	4 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.45 (0.07, 2.63)	0.3741
					Relative Risk [d]	0.60 (0.18, 1.98)	0.3741
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.55, 0.21)	0.3741

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	23 (32.4)	44	19 (43.2)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.29, 1.37)	0.2445
					Relative Risk [d]	0.75 (0.46, 1.23)	0.2445
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.29, 0.07)	0.2445
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	4 (33.3)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.06, 3.80)	0.4963
					Relative Risk [d]	0.67 (0.20, 2.50)	0.4963
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.60, 0.29)	0.4963
Disease at baseline: Measurable	76	25 (32.9)	49	21 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.65 (0.31, 1.37)	0.2609
					Relative Risk [d]	0.77 (0.49, 1.23)	0.2609
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.27, 0.07)	0.2609
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	11 (39.3)	14	4 (28.6)	Odds Ratio [a]	1.62 (0.42, 7.08)	0.4905
					Relative Risk [d]	1.37 (0.58, 4.26)	0.4905
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.20, 0.38)	0.4905

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	19 (33.3)	43	19 (44.2)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.28, 1.43)	0.2689
					Relative Risk [d]	0.75 (0.45, 1.25)	0.2689
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.30, 0.08)	0.2689
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	20 (31.7)	37	17 (45.9)	Odds Ratio [a]	0.55 (0.24, 1.26)	0.1574
					Relative Risk [d]	0.69 (0.42, 1.16)	0.1574
					Risk Difference [g]	-0.14 (-0.34, 0.05)	0.1574
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	7 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.12 (0.33, 3.91)	0.8499
					Relative Risk [d]	1.08 (0.48, 2.56)	0.8499
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.25, 0.30)	0.8499
Region: North America	20	3 (15.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.41 (0.06, 2.69)	0.3432
					Relative Risk [d]	0.50 (0.11, 2.29)	0.3432
					Risk Difference [g]	-0.15 (-0.49, 0.15)	0.3432

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbf 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	19 (39.6)	38	15 (39.5)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.42, 2.42)	0.9918
					Relative Risk [d]	1.00 (0.59, 1.74)	0.9918
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.21, 0.21)	0.9918
Region: Rest of World	21	8 (38.1)	10	6 (60.0)	Odds Ratio [a]	0.41 (0.08, 1.88)	0.2517
					Relative Risk [d]	0.63 (0.29, 1.45)	0.2517
					Risk Difference [g]	-0.22 (-0.55, 0.15)	0.2517

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbf 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	14 (26.9)	28	11 (39.3)	Odds Ratio [a]	0.57 (0.21, 1.52)	0.2590
					Relative Risk [d]	0.69 (0.36, 1.34)	0.2590
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.34, 0.09)	0.2590
Sex: Female	37	18 (48.6)	30	18 (60.0)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.23, 1.66)	0.3533
					Relative Risk [d]	0.81 (0.51, 1.27)	0.3533
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.34, 0.13)	0.3533
Age group: <65 years	61	23 (37.7)	47	23 (48.9)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.29, 1.36)	0.2420
					Relative Risk [d]	0.77 (0.49, 1.20)	0.2420
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.30, 0.08)	0.2420
Age group: >=65 years	28	9 (32.1)	11	6 (54.5)	Odds Ratio [a]	0.39 (0.09, 1.64)	0.1994
					Relative Risk [d]	0.59 (0.27, 1.38)	0.1994
					Risk Difference [g]	-0.22 (-0.54, 0.11)	0.1994
Race group: White	81	29 (35.8)	55	27 (49.1)	Odds Ratio [a]	0.58 (0.29, 1.16)	0.1227
					Relative Risk [d]	0.73 (0.49, 1.09)	0.1227
					Risk Difference [g]	-0.13 (-0.30, 0.04)	0.1227

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	3 (37.5)	3	2 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.30 (0.01, 4.53)	0.3852
					Relative Risk [d]	0.56 (0.15, 2.70)	0.3852
					Risk Difference [g]	-0.29 (-0.77, 0.34)	0.3852
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	22 (36.7)	38	19 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.58 (0.25, 1.32)	0.1930
					Relative Risk [d]	0.73 (0.46, 1.18)	0.1930
					Risk Difference [g]	-0.13 (-0.33, 0.07)	0.1930
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	10 (34.5)	20	10 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.53 (0.16, 1.68)	0.2779
					Relative Risk [d]	0.69 (0.34, 1.37)	0.2779
					Risk Difference [g]	-0.16 (-0.42, 0.12)	0.2779
Best response on first-line treatment: SD	44	14 (31.8)	30	12 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.70 (0.26, 1.85)	0.4703
					Relative Risk [d]	0.80 (0.43, 1.51)	0.4703
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.30, 0.14)	0.4703

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	18 (40.0)	28	17 (60.7)	Odds Ratio [a]	0.43 (0.16, 1.12)	0.0841
					Relative Risk [d]	0.66 (0.41, 1.06)	0.0841
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.43, 0.03)	0.0841
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	27 (35.1)	47	21 (44.7)	Odds Ratio [a]	0.67 (0.32, 1.41)	0.2874
					Relative Risk [d]	0.78 (0.51, 1.24)	0.2874
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.27, 0.08)	0.2874
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	11	8 (72.7)	Odds Ratio [a]	0.27 (0.04, 1.46)	0.1293
					Relative Risk [d]	0.57 (0.23, 1.18)	0.1293
					Risk Difference [g]	-0.31 (-0.65, 0.09)	0.1293
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	5 (33.3)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.17, 6.33)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.31, 3.97)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.39, 0.36)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	25 (35.2)	44	22 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.54 (0.25, 1.17)	0.1176
					Relative Risk [d]	0.70 (0.45, 1.10)	0.1176
					Risk Difference [g]	-0.15 (-0.33, 0.04)	0.1176
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	5 (41.7)	6	4 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.36 (0.04, 2.61)	0.3138
					Relative Risk [d]	0.63 (0.24, 1.71)	0.3138
					Risk Difference [g]	-0.25 (-0.65, 0.23)	0.3138
Disease at baseline: Measurable	76	26 (34.2)	49	25 (51.0)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.24, 1.04)	0.0623
					Relative Risk [d]	0.67 (0.44, 1.02)	0.0623
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.34, 0.01)	0.0623
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	11 (39.3)	14	7 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.65 (0.17, 2.38)	0.5092
					Relative Risk [d]	0.79 (0.39, 1.71)	0.5092
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.41, 0.20)	0.5092

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	19 (33.3)	43	21 (48.8)	Odds Ratio [a]	0.52 (0.23, 1.18)	0.1174
					Relative Risk [d]	0.68 (0.42, 1.10)	0.1174
					Risk Difference [g]	-0.16 (-0.34, 0.04)	0.1174
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	24 (38.1)	37	16 (43.2)	Odds Ratio [a]	0.81 (0.35, 1.85)	0.6125
					Relative Risk [d]	0.88 (0.55, 1.47)	0.6125
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.25, 0.14)	0.6125
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	21	13 (61.9)	Odds Ratio [a]	0.29 (0.08, 0.95)	0.0412
					Relative Risk [d]	0.52 (0.25, 0.97)	0.0412
					Risk Difference [g]	-0.30 (-0.55, -0.01)	0.0412
Region: North America	20	6 (30.0)	10	5 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.43 (0.09, 2.06)	0.2874
					Relative Risk [d]	0.60 (0.23, 1.62)	0.2874
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.54, 0.16)	0.2874

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbg 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	17 (35.4)	38	21 (55.3)	Odds Ratio [a]	0.44 (0.18, 1.05)	0.0652
					Relative Risk [d]	0.64 (0.39, 1.03)	0.0652
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.40, 0.01)	0.0652
Region: Rest of World	21	9 (42.9)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.75 (0.37, 9.91)	0.4878
					Relative Risk [d]	1.43 (0.55, 5.41)	0.4878
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.24, 0.45)	0.4878

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbg 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	12 (23.1)	28	5 (17.9)	Odds Ratio [a]	1.38 (0.45, 4.79)	0.5823
					Relative Risk [d]	1.29 (0.54, 3.73)	0.5823
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.14, 0.23)	0.5823
Sex: Female	37	7 (18.9)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	1.52 (0.41, 6.33)	0.5366
					Relative Risk [d]	1.42 (0.47, 5.00)	0.5366
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.13, 0.23)	0.5366
Age group: <65 years	61	15 (24.6)	47	7 (14.9)	Odds Ratio [a]	1.86 (0.71, 5.30)	0.2094
					Relative Risk [d]	1.65 (0.76, 4.02)	0.2094
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.06, 0.24)	0.2094
Age group: >=65 years	28	4 (14.3)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	0.75 (0.12, 6.08)	0.7647
					Relative Risk [d]	0.79 (0.18, 5.09)	0.7647
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.34, 0.19)	0.7647
Race group: White	81	15 (18.5)	55	8 (14.5)	Odds Ratio [a]	1.34 (0.53, 3.55)	0.5413
					Relative Risk [d]	1.27 (0.60, 2.97)	0.5413
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.09, 0.16)	0.5413

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.13, 54.29)	0.6179
					Relative Risk [d]	1.50 (0.36, 23.21)	0.6179
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.46, 0.67)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	13 (21.7)	38	5 (13.2)	Odds Ratio [a]	1.83 (0.62, 6.14)	0.2805
					Relative Risk [d]	1.65 (0.68, 4.80)	0.2805
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.07, 0.23)	0.2805
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	6 (20.7)	20	4 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.04 (0.26, 4.64)	0.9530
					Relative Risk [d]	1.03 (0.34, 3.62)	0.9530
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.24, 0.23)	0.9530
Best response on first-line treatment: SD	44	14 (31.8)	30	1 (3.3)	Odds Ratio [a]	13.53 (2.47, 253.06)	0.0010
					Relative Risk [d]	9.55 (2.09, 168.37)	0.0010
					Risk Difference [g]	0.28 (0.13, 0.44)	0.0010

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	5 (11.1)	28	8 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.31 (0.08, 1.06)	0.0614
					Relative Risk [d]	0.39 (0.13, 1.05)	0.0614
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.37, 0.01)	0.0614
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	47	7 (14.9)	Odds Ratio [b]	1.68 (0.68, 4.52)	0.2686
					Relative Risk [d]	1.57 (0.75, 3.78)	0.2456
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.06, 0.22)	0.2456
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [b]	0.50 (0.04, 4.39)	0.5253
					Relative Risk [d]	0.46 (0.02, 4.18)	0.4810
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.40, 0.19)	0.4810
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	2 (13.3)	9	1 (11.1)	Odds Ratio [b]	1.05 (0.12, 12.94)	0.9657
					Relative Risk [d]	1.20 (0.13, 23.72)	0.8725
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.30, 0.29)	0.8725

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	17 (23.9)	44	8 (18.2)	Odds Ratio [b]	1.38 (0.56, 3.60)	0.4895
					Relative Risk [d]	1.32 (0.64, 2.99)	0.4626
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.10, 0.20)	0.4626
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.67 (0.08, 6.59)	0.7122
					Relative Risk [d]	0.75 (0.16, 4.59)	0.7122
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.53, 0.33)	0.7122
Disease at baseline: Measurable	76	16 (21.1)	49	7 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.60 (0.62, 4.47)	0.3342
					Relative Risk [d]	1.47 (0.68, 3.60)	0.3342
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.07, 0.20)	0.3342
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	6 (21.4)	14	0	Odds Ratio [b]	8.38 (0.87,1123.62)	0.0688
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	13 (22.8)	43	9 (20.9)	Odds Ratio [b]	1.10 (0.43, 2.89)	0.8400
					Relative Risk [d]	1.09 (0.52, 2.42)	0.8223
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.15, 0.18)	0.8223
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	18 (28.6)	37	5 (13.5)	Odds Ratio [a]	2.56 (0.91, 8.39)	0.0751
					Relative Risk [d]	2.11 (0.93, 5.98)	0.0751
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.02, 0.30)	0.0751
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	1 (4.0)	21	4 (19.0)	Odds Ratio [a]	0.18 (0.01, 1.33)	0.0954
					Relative Risk [d]	0.21 (0.01, 1.29)	0.0954
					Risk Difference [g]	-0.15 (-0.36, 0.03)	0.0954
Region: North America	20	3 (15.0)	10	0	Odds Ratio [b]	4.20 (0.35, 586.32)	0.2895
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbh 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	8 (16.7)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [b]	0.75 (0.26, 2.20)	0.6004
					Relative Risk [d]	0.79 (0.32, 1.96)	0.6046
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.22, 0.12)	0.6046
Region: Rest of World	21	8 (38.1)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	3.99 (0.71, 42.05)	0.1237
					Relative Risk [d]	3.81 (0.86, 65.83)	0.0864
					Risk Difference [g]	0.28 (-0.05, 0.53)	0.0864

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbh 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	3 (5.8)	28	4 (14.3)	Odds Ratio [a]	0.37 (0.07, 1.79)	0.2104
					Relative Risk [d]	0.40 (0.08, 1.71)	0.2104
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.25, 0.05)	0.2104
Sex: Female	37	6 (16.2)	30	7 (23.3)	Odds Ratio [a]	0.64 (0.18, 2.16)	0.4650
					Relative Risk [d]	0.69 (0.25, 1.88)	0.4650
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.27, 0.12)	0.4650
Age group: <65 years	61	7 (11.5)	47	9 (19.1)	Odds Ratio [b]	0.56 (0.19, 1.58)	0.2702
					Relative Risk [d]	0.60 (0.23, 1.49)	0.2679
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.22, 0.06)	0.2679
Age group: >=65 years	28	2 (7.1)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [b]	0.36 (0.05, 2.62)	0.2964
					Relative Risk [d]	0.39 (0.05, 2.95)	0.3292
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.40, 0.10)	0.3292
Race group: White	81	9 (11.1)	55	10 (18.2)	Odds Ratio [b]	0.57 (0.22, 1.48)	0.2444
					Relative Risk [d]	0.61 (0.26, 1.42)	0.2473
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.20, 0.05)	0.2473

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	0	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.10 (0.00, 2.43)	0.1565
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	8 (13.3)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [a]	0.82 (0.26, 2.70)	0.7362
					Relative Risk [d]	0.84 (0.32, 2.39)	0.7362
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.18, 0.11)	0.7362
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	1 (3.4)	20	5 (25.0)	Odds Ratio [a]	0.11 (0.01, 0.74)	0.0221
					Relative Risk [d]	0.14 (0.01, 0.77)	0.0221
					Risk Difference [g]	-0.22 (-0.44, -0.03)	0.0221
Best response on first-line treatment: SD	44	4 (9.1)	30	2 (6.7)	Odds Ratio [a]	1.40 (0.25, 10.60)	0.7046
					Relative Risk [d]	1.36 (0.28, 9.39)	0.7046
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.12, 0.15)	0.7046

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	5 (11.1)	28	9 (32.1)	Odds Ratio [a]	0.26 (0.07, 0.87)	0.0284
					Relative Risk [d]	0.35 (0.12, 0.89)	0.0284
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.41, -0.02)	0.0284
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	9 (11.7)	47	8 (17.0)	Odds Ratio [b]	0.64 (0.23, 1.79)	0.3938
					Relative Risk [d]	0.69 (0.28, 1.71)	0.4071
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.19, 0.07)	0.4071
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	0	11	3 (27.3)	Odds Ratio [b]	0.10 (0.00, 1.19)	0.0711
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	1 (6.7)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.19 (0.02, 1.45)	0.1102
					Relative Risk [d]	0.20 (0.01, 1.30)	0.0930
					Risk Difference [g]	-0.27 (-0.61, 0.04)	0.0930

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	8 (11.3)	44	7 (15.9)	Odds Ratio [b]	0.67 (0.23, 1.98)	0.4607
					Relative Risk [d]	0.71 (0.27, 1.89)	0.4767
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.19, 0.08)	0.4767
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	1 (8.3)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.23 (0.02, 2.26)	0.2069
					Relative Risk [d]	0.25 (0.01, 2.12)	0.1926
					Risk Difference [g]	-0.25 (-0.66, 0.12)	0.1926
Disease at baseline: Measurable	76	8 (10.5)	49	8 (16.3)	Odds Ratio [b]	0.61 (0.21, 1.71)	0.3398
					Relative Risk [d]	0.64 (0.25, 1.64)	0.3482
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.19, 0.06)	0.3482
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	1 (3.6)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [b]	0.49 (0.04, 6.48)	0.5569
					Relative Risk [d]	0.50 (0.02, 12.01)	0.6184
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.25, 0.11)	0.6184

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	6 (10.5)	43	10 (23.3)	Odds Ratio [b]	0.40 (0.13, 1.15)	0.0906
					Relative Risk [d]	0.45 (0.16, 1.12)	0.0869
					Risk Difference [g]	-0.13 (-0.28, 0.02)	0.0869
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	9 (14.3)	37	7 (18.9)	Odds Ratio [b]	0.71 (0.25, 2.09)	0.5249
					Relative Risk [d]	0.76 (0.31, 1.95)	0.5452
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.21, 0.10)	0.5452
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	0	21	4 (19.0)	Odds Ratio [b]	0.08 (0.00, 0.79)	0.0277
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Region: North America	20	2 (10.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [b]	0.29 (0.04, 1.80)	0.1805
					Relative Risk [d]	0.33 (0.05, 1.71)	0.1781
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.53, 0.09)	0.1781

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	5 (10.4)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [b]	0.63 (0.18, 2.17)	0.4615
					Relative Risk [d]	0.66 (0.20, 2.03)	0.4605
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.21, 0.09)	0.4605
Region: Rest of World	21	2 (9.5)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [b]	0.44 (0.06, 3.26)	0.4020
					Relative Risk [d]	0.48 (0.06, 3.51)	0.4292
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.42, 0.14)	0.4292

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	8 (15.4)	28	3 (10.7)	Odds Ratio [a]	1.51 (0.40, 7.39)	0.5562
					Relative Risk [d]	1.44 (0.45, 6.17)	0.5562
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.12, 0.19)	0.5562
Sex: Female	37	7 (18.9)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.10 (0.53, 10.50)	0.3007
					Relative Risk [d]	1.89 (0.58, 8.22)	0.3007
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.09, 0.26)	0.3007
Age group: <65 years	61	14 (23.0)	47	5 (10.6)	Odds Ratio [b]	2.36 (0.85, 7.42)	0.1010
					Relative Risk [d]	2.16 (0.90, 6.30)	0.0886
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.02, 0.26)	0.0886
Age group: >=65 years	28	1 (3.6)	11	1 (9.1)	Odds Ratio [b]	0.38 (0.03, 5.10)	0.4327
					Relative Risk [d]	0.39 (0.02, 9.35)	0.5037
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.31, 0.10)	0.5037
Race group: White	81	11 (13.6)	55	6 (10.9)	Odds Ratio [b]	1.24 (0.45, 3.67)	0.6771
					Relative Risk [d]	1.24 (0.50, 3.43)	0.6416
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.09, 0.14)	0.6416

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	0	Odds Ratio [b]	7.00 (0.46,1050.97)	0.1758
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	9 (15.0)	38	3 (7.9)	Odds Ratio [a]	2.06 (0.57, 9.77)	0.2830
					Relative Risk [d]	1.90 (0.61, 8.17)	0.2830
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.07, 0.20)	0.2830
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	6 (20.7)	20	3 (15.0)	Odds Ratio [a]	1.48 (0.34, 7.79)	0.6099
					Relative Risk [d]	1.38 (0.41, 5.95)	0.6099
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.17, 0.27)	0.6099
Best response on first-line treatment: SD	44	8 (18.2)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.52, 9.78)	0.3213
					Relative Risk [d]	1.82 (0.58, 7.80)	0.3213
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.09, 0.24)	0.3213

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	7 (15.6)	28	3 (10.7)	Odds Ratio [a]	1.53 (0.39, 7.64)	0.5529
					Relative Risk [d]	1.45 (0.44, 6.32)	0.5529
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.12, 0.20)	0.5529
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	12 (15.6)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [b]	1.22 (0.45, 3.59)	0.7035
					Relative Risk [d]	1.22 (0.51, 3.31)	0.6633
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.11, 0.15)	0.6633
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	11	0	Odds Ratio [b]	8.47 (0.69,1195.09)	0.1015
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	4 (26.7)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	1.27 (0.19, 10.99)	0.8066
					Relative Risk [d]	1.20 (0.29, 7.45)	0.8066
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.33, 0.37)	0.8066

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	10 (14.1)	44	4 (9.1)	Odds Ratio [a]	1.64 (0.51, 6.30)	0.4179
					Relative Risk [d]	1.55 (0.55, 5.38)	0.4179
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.08, 0.17)	0.4179
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.67 (0.08, 6.59)	0.7122
					Relative Risk [d]	0.75 (0.16, 4.59)	0.7122
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.53, 0.33)	0.7122
Disease at baseline: Measurable	76	11 (14.5)	49	4 (8.2)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.61, 7.21)	0.2783
					Relative Risk [d]	1.77 (0.65, 6.12)	0.2783
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.06, 0.17)	0.2783
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	5 (17.9)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [a]	2.83 (0.40, 57.23)	0.3251
					Relative Risk [d]	2.50 (0.46, 45.50)	0.3251
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.13, 0.30)	0.3251

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	10 (17.5)	43	5 (11.6)	Odds Ratio [a]	1.62 (0.53, 5.56)	0.4071
					Relative Risk [d]	1.51 (0.58, 4.55)	0.4071
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.09, 0.20)	0.4071
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	11 (17.5)	37	6 (16.2)	Odds Ratio [b]	1.06 (0.38, 3.22)	0.9118
					Relative Risk [d]	1.08 (0.45, 2.90)	0.8726
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.15, 0.16)	0.8726
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	21	0	Odds Ratio [b]	9.00 (0.88,1220.48)	0.0673
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Region: North America	20	3 (15.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	1.27 (0.18, 14.48)	0.8210
					Relative Risk [d]	1.50 (0.22, 28.22)	0.6981
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.25, 0.28)	0.6981

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	8 (16.7)	38	4 (10.5)	Odds Ratio [b]	1.61 (0.49, 6.00)	0.4414
					Relative Risk [d]	1.58 (0.54, 5.57)	0.4093
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.09, 0.21)	0.4093
Region: Rest of World	21	4 (19.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	1.63 (0.25, 18.01)	0.6254
					Relative Risk [d]	1.90 (0.33, 34.70)	0.5072
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.21, 0.33)	0.5072

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	3 (5.8)	28	4 (14.3)	Odds Ratio [a]	0.37 (0.07, 1.79)	0.2104
					Relative Risk [d]	0.40 (0.08, 1.71)	0.2104
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.25, 0.05)	0.2104
Sex: Female	37	10 (27.0)	30	5 (16.7)	Odds Ratio [a]	1.85 (0.57, 6.64)	0.3071
					Relative Risk [d]	1.62 (0.65, 4.74)	0.3071
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.10, 0.30)	0.3071
Age group: <65 years	61	9 (14.8)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [a]	1.18 (0.39, 3.78)	0.7664
					Relative Risk [d]	1.16 (0.45, 3.24)	0.7664
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.12, 0.15)	0.7664
Age group: >=65 years	28	4 (14.3)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.44 (0.08, 2.65)	0.3564
					Relative Risk [d]	0.52 (0.13, 2.30)	0.3564
					Risk Difference [g]	-0.13 (-0.44, 0.13)	0.3564
Race group: White	81	11 (13.6)	55	8 (14.5)	Odds Ratio [b]	0.91 (0.35, 2.45)	0.8503
					Relative Risk [d]	0.93 (0.40, 2.27)	0.8736
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.14, 0.11)	0.8736

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.64 (0.05, 9.66)	0.7284
					Relative Risk [d]	0.75 (0.10, 12.78)	0.7849
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.67, 0.43)	0.7849
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	9 (15.0)	38	5 (13.2)	Odds Ratio [a]	1.16 (0.37, 4.07)	0.7987
					Relative Risk [d]	1.14 (0.43, 3.47)	0.7987
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.13, 0.16)	0.7987
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	4 (13.8)	20	4 (20.0)	Odds Ratio [a]	0.64 (0.13, 3.05)	0.5661
					Relative Risk [d]	0.69 (0.18, 2.62)	0.5661
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.29, 0.15)	0.5661
Best response on first-line treatment: SD	44	10 (22.7)	30	2 (6.7)	Odds Ratio [a]	4.12 (0.98, 28.24)	0.0532
					Relative Risk [d]	3.41 (0.99, 21.17)	0.0532
					Risk Difference [g]	0.16 (-0.00, 0.32)	0.0532

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	3 (6.7)	28	7 (25.0)	Odds Ratio [a]	0.21 (0.04, 0.85)	0.0287
					Relative Risk [d]	0.27 (0.06, 0.87)	0.0287
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.37, -0.02)	0.0287
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	11 (14.3)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.40, 3.52)	0.8106
					Relative Risk [d]	1.12 (0.46, 3.06)	0.8106
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.12, 0.13)	0.8106
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.53 (0.06, 3.99)	0.5373
					Relative Risk [d]	0.61 (0.09, 3.07)	0.5373
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.45, 0.24)	0.5373
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	4 (26.7)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	1.27 (0.19, 10.99)	0.8066
					Relative Risk [d]	1.20 (0.29, 7.45)	0.8066
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.33, 0.37)	0.8066

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	9 (12.7)	44	5 (11.4)	Odds Ratio [a]	1.13 (0.36, 3.91)	0.8337
					Relative Risk [d]	1.12 (0.41, 3.43)	0.8337
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.12, 0.13)	0.8337
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.43 (0.05, 3.61)	0.4235
					Relative Risk [d]	0.50 (0.07, 3.37)	0.4319
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.60, 0.23)	0.4319
Disease at baseline: Measurable	76	11 (14.5)	49	7 (14.3)	Odds Ratio [b]	0.99 (0.37, 2.80)	0.9920
					Relative Risk [d]	1.01 (0.43, 2.59)	0.9767
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.13, 0.12)	0.9767
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	4 (14.3)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [a]	2.17 (0.28, 44.74)	0.4837
					Relative Risk [d]	2.00 (0.33, 37.16)	0.4837
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.16, 0.26)	0.4837

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	8 (14.0)	43	8 (18.6)	Odds Ratio [a]	0.71 (0.24, 2.12)	0.5388
					Relative Risk [d]	0.75 (0.30, 1.89)	0.5388
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.20, 0.10)	0.5388
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	8 (12.7)	37	8 (21.6)	Odds Ratio [a]	0.53 (0.18, 1.57)	0.2465
					Relative Risk [d]	0.59 (0.23, 1.47)	0.2465
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.26, 0.06)	0.2465
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	21	1 (4.8)	Odds Ratio [a]	5.00 (0.72,100.34)	0.1094
					Relative Risk [d]	4.20 (0.75, 77.18)	0.1094
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.04, 0.35)	0.1094
Region: North America	20	6 (30.0)	10	2 (20.0)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)			
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	5 (10.4)	38	4 (10.5)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Region: Rest of World	21	2 (9.5)	10	3 (30.0)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)			
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	14 (26.9)	28	3 (10.7)	Odds Ratio [a]	3.07 (0.89, 14.30)	0.0777
					Relative Risk [d]	2.51 (0.91, 10.24)	0.0777
					Risk Difference [g]	0.16 (-0.02, 0.32)	0.0777
Sex: Female	37	17 (45.9)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	3.40 (1.17, 10.95)	0.0237
					Relative Risk [d]	2.30 (1.11, 5.72)	0.0237
					Risk Difference [g]	0.26 (0.04, 0.46)	0.0237
Age group: <65 years	61	21 (34.4)	47	7 (14.9)	Odds Ratio [a]	3.00 (1.19, 8.34)	0.0190
					Relative Risk [d]	2.31 (1.14, 5.45)	0.0190
					Risk Difference [g]	0.20 (0.03, 0.35)	0.0190
Age group: >=65 years	28	10 (35.7)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	2.50 (0.51, 18.55)	0.2703
					Relative Risk [d]	1.96 (0.64, 11.46)	0.2703
					Risk Difference [g]	0.18 (-0.15, 0.43)	0.2703
Race group: White	81	27 (33.3)	55	8 (14.5)	Odds Ratio [a]	2.94 (1.26, 7.49)	0.0116
					Relative Risk [d]	2.29 (1.19, 5.06)	0.0116
					Risk Difference [g]	0.19 (0.04, 0.32)	0.0116

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.13, 54.29)	0.6179
					Relative Risk [d]	1.50 (0.36, 23.21)	0.6179
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.46, 0.67)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	21 (35.0)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [a]	2.87 (1.08, 8.60)	0.0332
					Relative Risk [d]	2.22 (1.06, 5.59)	0.0332
					Risk Difference [g]	0.19 (0.02, 0.35)	0.0332
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	10 (34.5)	20	3 (15.0)	Odds Ratio [a]	2.98 (0.76, 14.98)	0.1194
					Relative Risk [d]	2.30 (0.82, 9.32)	0.1194
					Risk Difference [g]	0.19 (-0.05, 0.42)	0.1194
Best response on first-line treatment: SD	44	15 (34.1)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	4.65 (1.35, 21.72)	0.0132
					Relative Risk [d]	3.41 (1.26, 13.82)	0.0132
					Risk Difference [g]	0.24 (0.05, 0.41)	0.0132

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	16 (35.6)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	2.02 (0.70, 6.41)	0.1943
					Relative Risk [d]	1.66 (0.78, 4.17)	0.1943
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.08, 0.34)	0.1943
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	26 (33.8)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [a]	3.48 (1.38, 10.07)	0.0071
					Relative Risk [d]	2.65 (1.27, 6.68)	0.0071
					Risk Difference [g]	0.21 (0.06, 0.35)	0.0071
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.34, 12.24)	0.4672
					Relative Risk [d]	1.53 (0.48, 6.13)	0.4672
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.24, 0.50)	0.4672
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	5 (33.3)	9	1 (11.1)	Odds Ratio [a]	4.00 (0.50, 85.04)	0.2034
					Relative Risk [d]	3.00 (0.60, 52.77)	0.2034
					Risk Difference [g]	0.22 (-0.14, 0.52)	0.2034

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	25 (35.2)	44	6 (13.6)	Odds Ratio [a]	3.44 (1.35, 10.04)	0.0087
					Relative Risk [d]	2.58 (1.25, 6.51)	0.0087
					Risk Difference [g]	0.22 (0.06, 0.36)	0.0087
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	7 (58.3)	6	1 (16.7)	Odds Ratio [a]	7.00 (0.79,157.86)	0.0821
					Relative Risk [d]	3.50 (0.88, 57.94)	0.0821
					Risk Difference [g]	0.42 (-0.06, 0.74)	0.0821
Disease at baseline: Measurable	76	24 (31.6)	49	8 (16.3)	Odds Ratio [a]	2.37 (0.995, 6.12)	0.0513
					Relative Risk [d]	1.93 (0.996, 4.28)	0.0513
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.00, 0.29)	0.0513
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	11 (39.3)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [a]	8.41 (1.37,163.75)	0.0187
					Relative Risk [d]	5.50 (1.25, 95.49)	0.0187
					Risk Difference [g]	0.32 (0.06, 0.53)	0.0187

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	18 (31.6)	43	8 (18.6)	Odds Ratio [a]	2.02 (0.80, 5.46)	0.1383
					Relative Risk [d]	1.70 (0.85, 3.80)	0.1383
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.04, 0.29)	0.1383
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	22 (34.9)	37	4 (10.8)	Odds Ratio [a]	4.43 (1.51, 16.26)	0.0054
					Relative Risk [d]	3.23 (1.36, 10.41)	0.0054
					Risk Difference [g]	0.24 (0.08, 0.39)	0.0054
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	5 (23.8)	Odds Ratio [a]	1.80 (0.50, 6.99)	0.3679
					Relative Risk [d]	1.51 (0.62, 4.29)	0.3679
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.15, 0.37)	0.3679
Region: North America	20	5 (25.0)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.33 (0.23, 10.80)	0.7580
					Relative Risk [d]	1.25 (0.33, 7.68)	0.7580
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.29, 0.34)	0.7580

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbl 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.3.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	16 (33.3)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [a]	2.67 (0.96, 8.23)	0.0595
					Relative Risk [d]	2.11 (0.97, 5.42)	0.0595
					Risk Difference [g]	0.18 (-0.01, 0.35)	0.0595
Region: Rest of World	21	10 (47.6)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [a]	8.18 (1.21,164.93)	0.0292
					Relative Risk [d]	4.76 (1.13, 81.39)	0.0292
					Risk Difference [g]	0.38 (0.04, 0.63)	0.0292

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbl 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.3.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	15 (28.8)	28	4 (14.3)	Odds Ratio [a]	2.43 (0.77, 9.32)	0.1325
					Relative Risk [d]	2.02 (0.82, 6.57)	0.1325
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.05, 0.32)	0.1325
Sex: Female	37	6 (16.2)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.32, 5.37)	0.7411
					Relative Risk [d]	1.22 (0.38, 4.40)	0.7411
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.15, 0.20)	0.7411
Age group: <65 years	61	15 (24.6)	47	4 (8.5)	Odds Ratio [a]	3.51 (1.17, 13.04)	0.0244
					Relative Risk [d]	2.89 (1.14, 9.63)	0.0244
					Risk Difference [g]	0.16 (0.02, 0.30)	0.0244
Age group: >=65 years	28	6 (21.4)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.48 (0.10, 2.31)	0.3466
					Relative Risk [d]	0.59 (0.20, 1.93)	0.3466
					Risk Difference [g]	-0.15 (-0.47, 0.15)	0.3466
Race group: White	81	18 (22.2)	55	8 (14.5)	Odds Ratio [b]	1.63 (0.68, 4.16)	0.2774
					Relative Risk [d]	1.53 (0.74, 3.50)	0.2577
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.06, 0.20)	0.2577

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	3 (37.5)	3	0	Odds Ratio [b]	4.46 (0.28,671.34)	0.3159
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	15 (25.0)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [a]	1.78 (0.65, 5.44)	0.2715
					Relative Risk [d]	1.58 (0.71, 4.12)	0.2715
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.08, 0.25)	0.2715
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	6 (20.7)	20	2 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.35 (0.47, 17.34)	0.3074
					Relative Risk [d]	2.07 (0.54, 13.16)	0.3074
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.11, 0.30)	0.3074
Best response on first-line treatment: SD	44	11 (25.0)	30	2 (6.7)	Odds Ratio [a]	4.67 (1.13, 31.82)	0.0319
					Relative Risk [d]	3.75 (1.11, 23.13)	0.0319
					Risk Difference [g]	0.18 (0.02, 0.34)	0.0319

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	10 (22.2)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.05 (0.34, 3.45)	0.9364
					Relative Risk [d]	1.04 (0.43, 2.76)	0.9364
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.20, 0.20)	0.9364
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [a]	2.08 (0.80, 6.16)	0.1375
					Relative Risk [d]	1.83 (0.83, 4.75)	0.1375
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.04, 0.24)	0.1375
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.50 (0.20, 13.56)	0.6911
					Relative Risk [d]	1.37 (0.27, 9.05)	0.6911
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.28, 0.40)	0.6911
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	4 (26.7)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	1.27 (0.19, 10.99)	0.8066
					Relative Risk [d]	1.20 (0.29, 7.45)	0.8066
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.33, 0.37)	0.8066

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	16 (22.5)	44	5 (11.4)	Odds Ratio [a]	2.27 (0.81, 7.40)	0.1215
					Relative Risk [d]	1.98 (0.84, 5.72)	0.1215
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.03, 0.24)	0.1215
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	6	0	Odds Ratio [b]	4.79 (0.37,686.34)	0.2600
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Disease at baseline: Measurable	76	17 (22.4)	49	7 (14.3)	Odds Ratio [b]	1.67 (0.67, 4.50)	0.2781
					Relative Risk [d]	1.57 (0.73, 3.80)	0.2554
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.06, 0.21)	0.2554
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	9 (32.1)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [a]	6.16 (0.98,120.58)	0.0533
					Relative Risk [d]	4.50 (0.98, 78.83)	0.0533
					Risk Difference [g]	0.25 (-0.00, 0.46)	0.0533

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	11 (19.3)	43	7 (16.3)	Odds Ratio [a]	1.23 (0.44, 3.64)	0.6962
					Relative Risk [d]	1.19 (0.51, 2.99)	0.6962
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.13, 0.18)	0.6962
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	15 (23.8)	37	4 (10.8)	Odds Ratio [a]	2.58 (0.85, 9.66)	0.0980
					Relative Risk [d]	2.20 (0.87, 7.29)	0.0980
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.03, 0.27)	0.0980
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	21	4 (19.0)	Odds Ratio [a]	1.34 (0.33, 6.02)	0.6840
					Relative Risk [d]	1.26 (0.41, 4.39)	0.6840
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.20, 0.28)	0.6840
Region: North America	20	5 (25.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	2.25 (0.36, 24.42)	0.4007
					Relative Risk [d]	2.50 (0.48, 44.56)	0.3104
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.16, 0.40)	0.3104

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	15 (31.3)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [b]	2.31 (0.85, 6.91)	0.1024
					Relative Risk [d]	1.98 (0.90, 5.11)	0.0922
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.03, 0.33)	0.0922
Region: Rest of World	21	1 (4.8)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	0.46 (0.03, 6.28)	0.5317
					Relative Risk [d]	0.48 (0.02, 11.22)	0.5908
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.33, 0.14)	0.5908

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	13 (25.0)	27	6 (22.2)	Odds Ratio [a]	1.17 (0.40, 3.73)	0.7832
					Relative Risk [d]	1.12 (0.50, 2.90)	0.7832
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.18, 0.21)	0.7832
Sex: Female	37	10 (27.0)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.48 (0.48, 4.93)	0.5002
					Relative Risk [d]	1.35 (0.57, 3.58)	0.5002
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.14, 0.27)	0.5002
Age group: <65 years	61	15 (24.6)	46	10 (21.7)	Odds Ratio [a]	1.17 (0.48, 2.99)	0.7295
					Relative Risk [d]	1.13 (0.57, 2.38)	0.7295
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.14, 0.19)	0.7295
Age group: >=65 years	28	8 (28.6)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.80 (0.36, 13.53)	0.4935
					Relative Risk [d]	1.57 (0.48, 9.34)	0.4935
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.22, 0.36)	0.4935
Race group: White	81	22 (27.2)	54	12 (22.2)	Odds Ratio [b]	1.29 (0.59, 2.91)	0.5335
					Relative Risk [d]	1.22 (0.68, 2.35)	0.5152
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.10, 0.19)	0.5152

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	1 (12.5)	3	0	Odds Ratio [b]	1.40 (0.06, 226.09)	0.8452
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	18 (30.0)	37	6 (16.2)	Odds Ratio [a]	2.21 (0.82, 6.69)	0.1185
					Relative Risk [d]	1.85 (0.86, 4.72)	0.1185
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.04, 0.30)	0.1185
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	5 (17.2)	20	6 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.49 (0.12, 1.90)	0.2962
					Relative Risk [d]	0.57 (0.19, 1.66)	0.2962
					Risk Difference [g]	-0.13 (-0.38, 0.11)	0.2962
Best response on first-line treatment: SD	44	15 (34.1)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	4.65 (1.35, 21.72)	0.0132
					Relative Risk [d]	3.41 (1.26, 13.82)	0.0132
					Risk Difference [g]	0.24 (0.05, 0.41)	0.0132

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	8 (17.8)	27	9 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.43 (0.14, 1.31)	0.1370
					Relative Risk [d]	0.53 (0.22, 1.23)	0.1370
					Risk Difference [g]	-0.16 (-0.37, 0.05)	0.1370
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	22 (28.6)	46	12 (26.1)	Odds Ratio [b]	1.12 (0.50, 2.57)	0.7856
					Relative Risk [d]	1.10 (0.61, 2.08)	0.7651
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.14, 0.18)	0.7651
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	11	0	Odds Ratio [b]	3.00 (0.14, 457.04)	0.4870
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	1 (6.7)	9	0	Odds Ratio [b]	1.97 (0.09, 299.38)	0.6753
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	22 (31.0)	43	12 (27.9)	Odds Ratio [b]	1.15 (0.51, 2.66)	0.7458
					Relative Risk [d]	1.11 (0.63, 2.10)	0.7269
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.15, 0.20)	0.7269
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	6	1 (16.7)	Odds Ratio [b]	1.35 (0.16, 16.67)	0.7849
					Relative Risk [d]	1.50 (0.24, 26.86)	0.6831
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.36, 0.43)	0.6831
Disease at baseline: Measurable	76	19 (25.0)	48	11 (22.9)	Odds Ratio [b]	1.11 (0.48, 2.61)	0.8133
					Relative Risk [d]	1.09 (0.58, 2.18)	0.7914
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.14, 0.17)	0.7914
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	4 (14.3)	14	4 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.42 (0.08, 2.07)	0.2768
					Relative Risk [d]	0.50 (0.14, 1.83)	0.2768
					Risk Difference [g]	-0.14 (-0.43, 0.11)	0.2768

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	16 (28.1)	42	8 (19.0)	Odds Ratio [a]	1.66 (0.65, 4.53)	0.2962
					Relative Risk [d]	1.47 (0.72, 3.34)	0.2962
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.08, 0.25)	0.2962
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	20 (31.7)	36	6 (16.7)	Odds Ratio [a]	2.33 (0.87, 6.98)	0.0929
					Relative Risk [d]	1.90 (0.91, 4.82)	0.0929
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.03, 0.31)	0.0929
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	3 (12.0)	21	6 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.34 (0.06, 1.50)	0.1569
					Relative Risk [d]	0.42 (0.10, 1.39)	0.1569
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.40, 0.06)	0.1569
Region: North America	20	7 (35.0)	10	0	Odds Ratio [b]	11.66 (1.18,1578.82)	0.0330
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	13 (27.1)	38	10 (26.3)	Odds Ratio [b]	1.03 (0.40, 2.70)	0.9476
					Relative Risk [d]	1.03 (0.51, 2.16)	0.9363
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.18, 0.19)	0.9363
Region: Rest of World	21	3 (14.3)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [b]	0.57 (0.09, 4.01)	0.5489
					Relative Risk [d]	0.64 (0.12, 4.27)	0.6006
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.42, 0.20)	0.6006

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	12 (23.1)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.10 (0.37, 3.53)	0.8659
					Relative Risk [d]	1.08 (0.47, 2.81)	0.8659
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.19, 0.20)	0.8659
Sex: Female	37	7 (18.9)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	0.93 (0.27, 3.25)	0.9115
					Relative Risk [d]	0.95 (0.35, 2.66)	0.9115
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.21, 0.18)	0.9115
Age group: <65 years	61	15 (24.6)	47	10 (21.3)	Odds Ratio [a]	1.21 (0.49, 3.07)	0.6849
					Relative Risk [d]	1.16 (0.58, 2.44)	0.6849
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.13, 0.19)	0.6849
Age group: >=65 years	28	4 (14.3)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	0.75 (0.12, 6.08)	0.7647
					Relative Risk [d]	0.79 (0.18, 5.09)	0.7647
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.34, 0.19)	0.7647
Race group: White	81	15 (18.5)	55	11 (20.0)	Odds Ratio [a]	0.91 (0.38, 2.20)	0.8296
					Relative Risk [d]	0.93 (0.46, 1.92)	0.8296
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.16, 0.12)	0.8296

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.13, 54.29)	0.6179
					Relative Risk [d]	1.50 (0.36, 23.21)	0.6179
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.46, 0.67)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	11 (18.3)	38	7 (18.4)	Odds Ratio [a]	0.99 (0.35, 2.96)	0.9913
					Relative Risk [d]	1.00 (0.43, 2.50)	0.9913
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.17, 0.15)	0.9913
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	8 (27.6)	20	5 (25.0)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.32, 4.43)	0.8400
					Relative Risk [d]	1.10 (0.43, 3.20)	0.8400
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.23, 0.27)	0.8400
Best response on first-line treatment: SD	44	7 (15.9)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	1.70 (0.43, 8.45)	0.4584
					Relative Risk [d]	1.59 (0.48, 6.94)	0.4584
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.11, 0.21)	0.4584

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	12 (26.7)	28	9 (32.1)	Odds Ratio [a]	0.77 (0.27, 2.19)	0.6166
					Relative Risk [d]	0.83 (0.40, 1.79)	0.6166
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.27, 0.15)	0.6166
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	14 (18.2)	47	9 (19.1)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.37, 2.45)	0.8932
					Relative Risk [d]	0.95 (0.45, 2.12)	0.8932
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.16, 0.13)	0.8932
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.34, 12.24)	0.4672
					Relative Risk [d]	1.53 (0.48, 6.13)	0.4672
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.24, 0.50)	0.4672
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	3 (20.0)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	0.87 (0.12, 7.89)	0.8971
					Relative Risk [d]	0.90 (0.18, 5.89)	0.8971
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.39, 0.30)	0.8971

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	14 (19.7)	44	9 (20.5)	Odds Ratio [a]	0.96 (0.38, 2.51)	0.9237
					Relative Risk [d]	0.96 (0.46, 2.14)	0.9237
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.17, 0.14)	0.9237
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.43 (0.05, 3.61)	0.4235
					Relative Risk [d]	0.50 (0.07, 3.37)	0.4319
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.60, 0.23)	0.4319
Disease at baseline: Measurable	76	17 (22.4)	49	9 (18.4)	Odds Ratio [b]	1.25 (0.53, 3.14)	0.6142
					Relative Risk [d]	1.22 (0.61, 2.65)	0.5884
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.11, 0.18)	0.5884
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	7 (25.0)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [a]	4.33 (0.66, 85.82)	0.1376
					Relative Risk [d]	3.50 (0.72, 62.17)	0.1376
					Risk Difference [g]	0.18 (-0.07, 0.38)	0.1376

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	11 (19.3)	43	11 (25.6)	Odds Ratio [a]	0.70 (0.27, 1.81)	0.4542
					Relative Risk [d]	0.75 (0.35, 1.60)	0.4542
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.23, 0.10)	0.4542
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	10 (15.9)	37	7 (18.9)	Odds Ratio [a]	0.81 (0.28, 2.43)	0.6970
					Relative Risk [d]	0.84 (0.35, 2.13)	0.6970
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.20, 0.12)	0.6970
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	5 (23.8)	Odds Ratio [a]	1.80 (0.50, 6.99)	0.3679
					Relative Risk [d]	1.51 (0.62, 4.29)	0.3679
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.15, 0.37)	0.3679
Region: North America	20	4 (20.0)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.16, 8.33)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.23, 6.36)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.34, 0.28)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.3.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with improvement	n	Number (%) of patients with improvement	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	10 (20.8)	38	9 (23.7)	Odds Ratio [a]	0.85 (0.30, 2.39)	0.7520
					Relative Risk [d]	0.88 (0.39, 2.00)	0.7520
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.21, 0.15)	0.7520
Region: Rest of World	21	5 (23.8)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.81 (0.37, 58.35)	0.3407
					Relative Risk [d]	2.38 (0.46, 42.49)	0.3407
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.17, 0.38)	0.3407

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprbo 22JAN2020:18:25 krgf001

Anhang 4-G13.3: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	52 11 (21.2)	NE (NE, NE)	28 3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.61	0.50, 7.14	0.4477
Female	37 13 (35.1)	NE (NE, NE)	30 8 (26.7)	8.3 (8.3, NE)	1.05	0.44, 2.68	0.9109
Interaction p-value							0.5857
Age group							
<65 years	61 20 (32.8)	NE (NE, NE)	47 8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.58	0.72, 3.84	0.2639
>=65 years	28 4 (14.3)	NE (NE, NE)	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.38	0.08, 1.95	0.2272
Interaction p-value							0.1146
Race group							
White	81 20 (24.7)	NE (NE, NE)	55 8 (14.5)	NE (NE, NE)	1.40	0.63, 3.40	0.4225
Other	8 4 (50.0)	4.7 (1.9, NE)	3 3 (100)	1.0 (1.0, 1.9)	0.13	0.03, 0.67	0.0182
Interaction p-value							0.0124*
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	60 14 (23.3)	NE (NE, NE)	38 9 (23.7)	8.3 (8.3, NE)	0.81	0.35, 1.95	0.6216
>6 months	29 10 (34.5)	NE (NE, NE)	20 2 (10.0)	NE (NE, NE)	2.64	0.69, 17.26	0.1689
Interaction p-value							0.1538
Best response on first-line treatment							
SD	44 13 (29.5)	NE (NE, NE)	30 7 (23.3)	NE (NE, NE)	1.01	0.41, 2.70	0.9864
PR/CR	45 11 (24.4)	NE (NE, NE)	28 4 (14.3)	8.3 (8.3, NE)	1.38	0.47, 5.00	0.5749
Interaction p-value							0.6736
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	77 22 (28.6)	NE (NE, NE)	47 8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.39	0.63, 3.35	0.4229
Gemcit./Cisp. or Other	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.43	0.06, 2.62	0.3549
Interaction p-value							0.2413

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriaa 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.72	0.12, 5.45	0.7182
Triplets	71	21 (29.6)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.54	0.67, 3.94	0.3176
Interaction p-value									0.4620
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	6 (50.0)	NE (NE, NE)	6	4 (66.7)	4.6 (0.9, NE)	0.60	0.17, 2.35	0.4367
Measurable	76	18 (23.7)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	1.39	0.60, 3.61	0.4542
Interaction p-value									0.2925
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	3.23	0.59, 60.02	0.2020
BRCA2	57	14 (24.6)	NE (NE, NE)	43	10 (23.3)	NE (NE, NE)	0.83	0.37, 1.94	0.6585
Interaction p-value									0.1795
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	16 (25.4)	NE (NE, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.41, 2.15	0.8140
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	2.31	0.57, 15.43	0.2607
Interaction p-value									0.2754
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	8.3 (NE, NE)	2.05	0.34, 39.03	0.4743
Europe	48	12 (25.0)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.22	0.49, 3.30	0.6710
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.51	0.13, 2.46	0.3704
Interaction p-value									0.4791

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriaa 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	7 (13.5)	NE (NE, NE)	28	2 (7.1)	NE (NE, NE)	1.53	0.37, 10.32	0.5813
Female	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	30	9 (30.0)	NE (NE, NE)	0.75	0.30, 1.89	0.5324
Interaction p-value									0.4226
Age group									
<65 years	61	14 (23.0)	NE (NE, NE)	47	7 (14.9)	NE (NE, NE)	1.29	0.53, 3.43	0.5813
>=65 years	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.20	0.04, 0.93	0.0401
Interaction p-value									0.0385*
Race group									
White	81	15 (18.5)	NE (NE, NE)	55	11 (20.0)	NE (NE, NE)	0.77	0.35, 1.72	0.5066
Other	8	2 (25.0)	14.8 (1.0, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	12 (20.0)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.95	0.38, 2.55	0.9101
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.61	0.16, 2.49	0.4701
Interaction p-value									0.5930
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.49	0.49, 5.47	0.4918
PR/CR	45	7 (15.6)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.47	0.16, 1.36	0.1590
Interaction p-value									0.1381
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	0.79	0.36, 1.81	0.5601
Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.86	0.03, 21.68	0.9138
Interaction p-value									0.9531

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriab 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Physical
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	16 (22.5)	NE (NE, NE)	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	0.80	0.37, 1.84	0.5888
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	5 (41.7)	14.8 (1.0, NE)	6	4 (66.7)	2.3 (0.9, NE)	0.37	0.09, 1.50	0.1533
Measurable	76	12 (15.8)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	0.98	0.39, 2.64	0.9646
Interaction p-value									0.2378
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	57	10 (17.5)	NE (NE, NE)	43	11 (25.6)	NE (NE, NE)	0.60	0.25, 1.43	0.2487
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	11 (17.5)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.96	0.36, 2.80	0.9389
(1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	NE (NE, NE)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	0.67	0.20, 2.36	0.5197
Interaction p-value									0.6499
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.02	0.22, 7.13	0.9824
Europe	48	7 (14.6)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	0.53	0.19, 1.44	0.2129
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.5001

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriab 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Role
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	10 (19.2)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.77	0.29, 2.28	0.6238
Female	37	13 (35.1)	NE (NE, NE)	30	9 (30.0)	NE (NE, NE)	1.12	0.48, 2.73	0.7867
Interaction p-value									0.5812
Age group									
<65 years	61	21 (34.4)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	1.59	0.77, 3.53	0.2183
>=65 years	28	2 (7.1)	NE (NE, NE)	11	5 (45.5)	2.8 (1.0, NE)	0.10	0.01, 0.47	0.0036
Interaction p-value									0.0016*
Race group									
White	81	18 (22.2)	NE (NE, NE)	55	15 (27.3)	NE (NE, NE)	0.71	0.35, 1.42	0.3235
Other	8	5 (62.5)	2.4 (1.0, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	14 (23.3)	NE (NE, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.83	0.37, 1.94	0.6631
>6 months	29	9 (31.0)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	1.02	0.35, 3.33	0.9701
Interaction p-value									0.7704
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	0.90	0.34, 2.47	0.8239
PR/CR	45	13 (28.9)	NE (NE, NE)	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.88	0.37, 2.22	0.7744
Interaction p-value									0.9766
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	NE (NE, NE)	47	12 (25.5)	NE (NE, NE)	0.90	0.45, 1.90	0.7779
Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	5.8 (2.8, NE)	0.87	0.16, 4.73	0.8700
Interaction p-value									0.9732

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriac 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Role
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	19 (26.8)	NE (NE, NE)	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	0.79	0.39, 1.65	0.5267
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	4 (33.3)	NE (NE, NE)	6	4 (66.7)	3.4 (0.9, NE)	0.38	0.09, 1.61	0.1806
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	49	11 (22.4)	NE (NE, NE)	1.07	0.52, 2.34	0.8506
Interaction p-value									0.2013
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	1.59	0.38, 10.69	0.5463
BRCA2	57	15 (26.3)	NE (NE, NE)	43	13 (30.2)	NE (NE, NE)	0.79	0.38, 1.70	0.5458
Interaction p-value									0.4157
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	15 (23.8)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.51	0.61, 4.23	0.3834
(1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	NE (NE, NE)	21	9 (42.9)	2.8 (1.0, NE)	0.42	0.15, 1.13	0.0848
Interaction p-value									0.0619
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.25	0.29, 8.52	0.7828
Europe	48	11 (22.9)	NE (NE, NE)	38	13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.60	0.26, 1.34	0.2069
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.4027

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriac 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Emotional
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	13 (25.0)	NE (NE, NE)	28	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.85	0.71, 18.93	0.1493
Interaction p-value									NC
Age group									
<65 years	61	15 (24.6)	NE (NE, NE)	47	2 (4.3)	NE (NE, NE)	5.69	1.60, 36.15	0.0048
>=65 years	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	81	20 (24.7)	NE (NE, NE)	55	2 (3.6)	NE (NE, NE)	6.59	1.92, 41.34	0.0012
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	14 (23.3)	NE (NE, NE)	38	1 (2.6)	NE (NE, NE)	8.78	1.76,159.09	0.0043
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	4.35	0.77, 81.50	0.1039
Interaction p-value									0.6399
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	1 (3.3)	NE (NE, NE)	5.79	1.09,106.87	0.0381
PR/CR	45	12 (26.7)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	7.26	1.43,132.34	0.0125
Interaction p-value									0.8786
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	19 (24.7)	NE (NE, NE)	47	1 (2.1)	NE (NE, NE)	11.35	2.35,204.05	0.0006
Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.60	0.15, 34.43	0.6951
Interaction p-value									0.2338

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriad 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Emotional
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	18 (25.4)	NE (NE, NE)	44	1 (2.3)	NE (NE, NE)	10.79	2.22,194.30	0.0009
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	18 (23.7)	NE (NE, NE)	49	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	57	15 (26.3)	NE (NE, NE)	43	2 (4.7)	NE (NE, NE)	5.99	1.69, 38.03	0.0035
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	17 (27.0)	NE (NE, NE)	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	5.24	1.50, 33.06	0.0066
(1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	NE (NE, NE)	21	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	48	11 (22.9)	NE (NE, NE)	38	2 (5.3)	NE (NE, NE)	4.57	1.23, 29.57	0.0213
Rest of World	21	7 (33.3)	8.3 (2.8, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriad 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	10 (19.2)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.39, 4.23	0.8020
Female	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	2.88	0.88, 12.86	0.0818
Interaction p-value									0.3012
Age group									
<65 years	61	15 (24.6)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.88	0.76, 5.27	0.1763
>=65 years	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.83	0.30, 35.08	0.5557
Interaction p-value									0.9841
Race group									
White	81	18 (22.2)	NE (NE, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	1.98	0.83, 5.46	0.1289
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.63	0.06, 13.64	0.7177
Interaction p-value									0.4152
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	14 (23.3)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.73	0.66, 5.35	0.2748
>6 months	29	6 (20.7)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	1.91	0.44, 13.07	0.4047
Interaction p-value									0.9163
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.35	0.86, 21.96	0.0842
PR/CR	45	11 (24.4)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.14	0.41, 3.61	0.8128
Interaction p-value									0.2389
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.74	0.73, 4.80	0.2217
Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.82	0.17, 39.19	0.6148
Interaction p-value									0.9715

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriae 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Cognitive
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.69	0.22, 34.08	0.6379
Triplets	71	17 (23.9)	NE (NE, NE)	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	1.66	0.69, 4.61	0.2671
Interaction p-value									0.9912
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	17 (22.4)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	1.62	0.70, 4.19	0.2686
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	1.01	0.28, 4.71	0.9848
BRCA2	57	13 (22.8)	NE (NE, NE)	43	4 (9.3)	NE (NE, NE)	2.46	0.87, 8.72	0.0927
Interaction p-value									0.3307
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	16 (25.4)	NE (NE, NE)	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	5.05	1.44, 31.94	0.0087
(1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	NE (NE, NE)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	0.51	0.12, 1.91	0.3082
Interaction p-value									0.0146*
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.83	0.27, 35.74	0.5689
Europe	48	11 (22.9)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.74	0.63, 5.52	0.2916
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.98	0.32, 37.92	0.5031
Interaction p-value									0.9941

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriae 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30
Functional scale: Social
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	11 (21.2)	NE (NE, NE)	28	12 (42.9)	3.9 (1.1, NE)	0.34	0.15, 0.78	0.0116
Female	37	14 (37.8)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	NE (NE, NE)	1.36	0.58, 3.41	0.4813
Interaction p-value									0.0218*
Age group									
<65 years	61	19 (31.1)	NE (NE, NE)	47	15 (31.9)	NE (NE, NE)	0.82	0.42, 1.64	0.5644
>=65 years	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	11	5 (45.5)	NE (NE, NE)	0.35	0.11, 1.23	0.0992
Interaction p-value									0.2368
Race group									
White	81	21 (25.9)	NE (NE, NE)	55	19 (34.5)	NE (NE, NE)	0.61	0.33, 1.16	0.1294
Other	8	4 (50.0)	5.0 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.24	0.18, 24.32	0.8425
Interaction p-value									0.5217
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	16 (26.7)	NE (NE, NE)	38	15 (39.5)	NE (NE, NE)	0.54	0.26, 1.10	0.0891
>6 months	29	9 (31.0)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	1.05	0.36, 3.44	0.9276
Interaction p-value									0.3068
Best response on first-line treatment									
SD	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	1.05	0.42, 2.82	0.9242
PR/CR	45	13 (28.9)	NE (NE, NE)	28	13 (46.4)	2.8 (1.0, NE)	0.44	0.20, 0.97	0.0424
Interaction p-value									0.1605
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	NE (NE, NE)	47	19 (40.4)	NE (NE, NE)	0.49	0.26, 0.93	0.0296
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	4.98	0.80, 95.42	0.0890
Interaction p-value									0.0176*

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriaf 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.81	0.13, 6.17	0.8203
Triplets	71	19 (26.8)	NE (NE, NE)	44	18 (40.9)	NE (NE, NE)	0.49	0.25, 0.94	0.0328
Interaction p-value									0.5976
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	4 (33.3)	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	NE (NE, NE)	0.54	0.12, 2.72	0.4240
Measurable	76	21 (27.6)	NE (NE, NE)	49	17 (34.7)	NE (NE, NE)	0.68	0.36, 1.32	0.2488
Interaction p-value									0.7721
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	0.90	0.29, 3.32	0.8565
BRCA2	57	16 (28.1)	NE (NE, NE)	43	15 (34.9)	NE (NE, NE)	0.68	0.34, 1.40	0.2921
Interaction p-value									0.6957
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	15 (23.8)	NE (NE, NE)	37	13 (35.1)	NE (NE, NE)	0.59	0.28, 1.27	0.1752
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	NE (NE, NE)	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	0.74	0.27, 2.08	0.5521
Interaction p-value									0.7309
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.58	0.10, 4.40	0.5588
Europe	48	14 (29.2)	NE (NE, NE)	38	13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.75	0.35, 1.61	0.4506
Rest of World	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	10	5 (50.0)	3.5 (1.0, NE)	0.47	0.16, 1.57	0.2057
Interaction p-value									0.7971

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriaf 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	12 (23.1)	NE (NE, NE)	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	0.61	0.25, 1.57	0.2956
Female	37	17 (45.9)	8.3 (2.8, NE)	30	15 (50.0)	4.7 (1.0, NE)	0.75	0.37, 1.52	0.4142
Interaction p-value									0.7332
Age group									
<65 years	61	22 (36.1)	NE (NE, NE)	47	17 (36.2)	7.4 (2.1, NE)	0.82	0.43, 1.56	0.5317
>=65 years	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	11	6 (54.5)	4.7 (1.0, 4.7)	0.26	0.09, 0.83	0.0234
Interaction p-value									0.0856
Race group									
White	81	26 (32.1)	NE (NE, NE)	55	21 (38.2)	7.4 (2.1, NE)	0.67	0.38, 1.22	0.1875
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	2 (66.7)	1.0 (1.0, NE)	0.27	0.05, 2.08	0.1861
Interaction p-value									0.3642
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	19 (31.7)	NE (NE, NE)	38	14 (36.8)	7.4 (2.8, NE)	0.73	0.37, 1.48	0.3741
>6 months	29	10 (34.5)	NE (NE, NE)	20	9 (45.0)	2.1 (1.1, NE)	0.49	0.20, 1.24	0.1305
Interaction p-value									0.4958
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.78	0.34, 1.82	0.5523
PR/CR	45	16 (35.6)	NE (NE, NE)	28	13 (46.4)	4.7 (1.1, NE)	0.51	0.24, 1.08	0.0773
Interaction p-value									0.4481
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	25 (32.5)	NE (NE, NE)	47	17 (36.2)	7.4 (2.8, NE)	0.71	0.38, 1.34	0.2814
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	NE (NE, NE)	11	6 (54.5)	1.9 (1.0, NE)	0.43	0.11, 1.52	0.1889
Interaction p-value									0.4869

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriag 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.49	0.19, 30.23	0.7200
Triplets	71	24 (33.8)	NE (NE, NE)	44	18 (40.9)	7.4 (1.9, NE)	0.64	0.35, 1.20	0.1569
Interaction p-value									0.4528
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	6	4 (66.7)	1.4 (0.9, NE)	0.42	0.11, 1.71	0.2120
Measurable	76	24 (31.6)	NE (NE, NE)	49	19 (38.8)	7.4 (2.8, NE)	0.67	0.37, 1.24	0.1994
Interaction p-value									0.5336
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	14	6 (42.9)	7.4 (1.0, NE)	0.61	0.22, 1.84	0.3647
BRCA2	57	18 (31.6)	NE (NE, NE)	43	17 (39.5)	NE (NE, NE)	0.60	0.31, 1.18	0.1342
Interaction p-value									0.9695
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	22 (34.9)	NE (NE, NE)	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	1.00	0.50, 2.10	0.9944
(1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	NE (NE, NE)	21	11 (52.4)	1.9 (1.0, NE)	0.27	0.10, 0.69	0.0064
Interaction p-value									0.0263*
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.52	0.13, 2.55	0.3880
Europe	48	16 (33.3)	NE (NE, NE)	38	18 (47.4)	4.7 (1.9, NE)	0.56	0.28, 1.10	0.0912
Rest of World	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.57	0.39, 10.44	0.5504
Interaction p-value									0.4169

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriag 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	9 (17.3)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.08	0.35, 3.99	0.8981
Female	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.28	0.38, 4.88	0.6939
Interaction p-value									0.8467
Age group									
<65 years	61	13 (21.3)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.50	0.59, 4.28	0.4002
>=65 years	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	0.52	0.09, 3.98	0.4911
Interaction p-value									0.3237
Race group									
White	81	12 (14.8)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	1.05	0.42, 2.82	0.9229
Other	8	4 (50.0)	3.8 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.33	0.20, 26.06	0.7939
Interaction p-value									0.8419
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	11 (18.3)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.67	0.57, 6.02	0.3630
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.68	0.18, 2.76	0.5700
Interaction p-value									0.3120
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	30	1 (3.3)	NE (NE, NE)	9.34	1.86,169.66	0.0034
PR/CR	45	3 (6.7)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.20	0.04, 0.72	0.0138
Interaction p-value									0.0001*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.49	0.61, 4.15	0.3946
Gemcit./Cisp. or Other	12	0	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriah 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	0.54	0.02, 13.63	0.6650
Triplets	71	15 (21.1)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.18	0.50, 3.09	0.7158
Interaction p-value									0.6019
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.10, 4.72	0.6095
Measurable	76	13 (17.1)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	1.33	0.52, 3.79	0.5579
Interaction p-value									0.4719
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	57	10 (17.5)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	0.84	0.33, 2.20	0.7124
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	15 (23.8)	NE (NE, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	2.30	0.84, 8.08	0.1114
(1) Restricted Activity	25	1 (4.0)	NE (NE, NE)	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	0.13	0.01, 0.92	0.0400
Interaction p-value									0.0104*
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	48	6 (12.5)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.55	0.18, 1.57	0.2582
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriah 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	3 (5.8)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	0.48	0.09, 2.60	0.3753
Female	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	0.77	0.24, 2.48	0.6588
Interaction p-value									0.6341
Age group									
<65 years	61	7 (11.5)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	0.63	0.22, 1.76	0.3715
>=65 years	28	2 (7.1)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.70	0.07, 15.12	0.7784
Interaction p-value									0.9336
Race group									
White	81	9 (11.1)	NE (NE, NE)	55	8 (14.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.27, 1.89	0.4820
Other	8	0	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	8 (13.3)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.98	0.33, 3.25	0.9767
>6 months	29	1 (3.4)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.14	0.01, 0.96	0.0448
Interaction p-value									0.0900
Best response on first-line treatment									
SD	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	1.36	0.27, 9.80	0.7192
PR/CR	45	5 (11.1)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.37	0.11, 1.16	0.0872
Interaction p-value									0.2015
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	9 (11.7)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	0.87	0.31, 2.59	0.7914
Gemcit./Cisp. or Other	12	0	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriai 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.25	0.01, 2.61	0.2388
Triplets	71	8 (11.3)	NE (NE, NE)	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	0.78	0.27, 2.37	0.6474
Interaction p-value									0.3805
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.49	0.02, 12.41	0.6187
Measurable	76	8 (10.5)	NE (NE, NE)	49	8 (16.3)	NE (NE, NE)	0.61	0.23, 1.67	0.3324
Interaction p-value									0.8813
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	0.45	0.02, 11.27	0.5732
BRCA2	57	6 (10.5)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	0.52	0.17, 1.48	0.2167
Interaction p-value									0.9238
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	9 (14.3)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.86	0.31, 2.58	0.7836
(1) Restricted Activity	25	0	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Region									
North America	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.25	0.03, 1.53	0.1293
Europe	48	5 (10.4)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.77	0.22, 2.79	0.6868
Rest of World	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.83	0.08, 17.81	0.8790
Interaction p-value									0.5640

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriai 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	7 (13.5)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.02	0.28, 4.76	0.9740
Female	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	1.44	0.28, 10.42	0.6687
Interaction p-value									0.7565
Age group									
<65 years	61	11 (18.0)	NE (NE, NE)	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	1.84	0.62, 6.68	0.2796
>=65 years	28	0	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	81	8 (9.9)	NE (NE, NE)	55	5 (9.1)	NE (NE, NE)	0.95	0.31, 3.14	0.9225
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	6 (10.0)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
PR/CR	45	5 (11.1)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	9 (11.7)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	0.97	0.33, 3.16	0.9534
Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	12.7 (2.8,12.7)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriaj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	2 (13.3)	12.7 (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.00	0.10, 21.63	0.9973
Triplets	71	9 (12.7)	NE (NE, NE)	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	1.18	0.38, 4.38	0.7802
Interaction p-value									0.9056
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.09, 4.34	0.5465
Measurable	76	8 (10.5)	NE (NE, NE)	49	3 (6.1)	NE (NE, NE)	1.55	0.45, 7.11	0.5043
Interaction p-value									0.3819
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	1.63	0.24, 31.89	0.6486
BRCA2	57	7 (12.3)	NE (NE, NE)	43	4 (9.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.35, 4.46	0.8073
Interaction p-value									0.7904
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	8 (12.7)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	0.89	0.30, 2.93	0.8327
(1) Restricted Activity	25	3 (12.0)	NE (NE, NE)	21	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Region									
North America	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	48	6 (12.5)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriaj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	3 (5.8)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.35	0.07, 1.58	0.1671
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.76	0.57, 6.52	0.3319
Interaction p-value									0.0910
Age group									
<65 years	61	9 (14.8)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.31	0.45, 4.27	0.6283
>=65 years	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.31	0.06, 1.70	0.1667
Interaction p-value									0.1525
Race group									
White	81	10 (12.3)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	0.88	0.34, 2.42	0.7934
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.66	0.06, 14.25	0.7426
Interaction p-value									0.8323
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	8 (13.3)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.23	0.39, 4.62	0.7298
>6 months	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.54	0.13, 2.30	0.3901
Interaction p-value									0.3765
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.08	0.79, 20.25	0.1099
PR/CR	45	3 (6.7)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.25	0.05, 0.95	0.0426
Interaction p-value									0.0100*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	10 (13.0)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.11	0.39, 3.57	0.8482
Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.07, 3.32	0.5067
Interaction p-value									0.5046

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriak 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.86	0.14, 6.51	0.8664
Triplets	71	9 (12.7)	NE (NE, NE)	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	1.27	0.41, 4.71	0.6860
Interaction p-value									0.7197
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.42	0.05, 3.47	0.3878
Measurable	76	10 (13.2)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	1.03	0.38, 3.04	0.9520
Interaction p-value									0.4223
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	1.93	0.29, 37.79	0.5313
BRCA2	57	7 (12.3)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	0.66	0.22, 1.93	0.4384
Interaction p-value									0.3562
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	7 (11.1)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.53	0.18, 1.56	0.2439
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	3.85	0.62, 73.98	0.1613
Interaction p-value									0.0705
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	48	5 (10.4)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriak 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	13 (25.0)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	2.04	0.66, 8.93	0.2334
Female	37	16 (43.2)	10.4 (4.6, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	2.07	0.85, 5.80	0.1121
Interaction p-value									0.9844
Age group									
<65 years	61	20 (32.8)	15.8 (10.2, NE)	47	7 (14.9)	NE (NE, NE)	1.99	0.88, 5.10	0.1014
>=65 years	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.56	0.40, 10.28	0.5508
Interaction p-value									0.7894
Race group									
White	81	25 (30.9)	NE (NE, NE)	55	8 (14.5)	NE (NE, NE)	1.94	0.91, 4.62	0.0876
Other	8	4 (50.0)	5.0 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.23	0.18, 24.17	0.8479
Interaction p-value									0.7131
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	19 (31.7)	15.7 (10.4, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.92	0.81, 5.28	0.1433
>6 months	29	10 (34.5)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.90	0.58, 8.55	0.3071
Interaction p-value									0.9912
Best response on first-line treatment									
SD	44	14 (31.8)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	2.87	0.93, 12.49	0.0689
PR/CR	45	15 (33.3)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	1.42	0.57, 3.99	0.4612
Interaction p-value									0.3705
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	2.17	0.94, 5.89	0.0703
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.62	0.40, 7.91	0.5021
Interaction p-value									0.7355

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprial 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	2.97	0.48, 57.03	0.2678
Triplets	71	23 (32.4)	NE (NE, NE)	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	2.12	0.91, 5.75	0.0833
Interaction p-value									0.7692
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	6 (50.0)	5.0 (1.0, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	3.54	0.60, 66.82	0.1804
Measurable	76	23 (30.3)	NE (NE, NE)	49	8 (16.3)	NE (NE, NE)	1.71	0.79, 4.09	0.1771
Interaction p-value									0.5044
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	15.7 (1.9, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	5.39	1.05, 98.59	0.0428
BRCA2	57	17 (29.8)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	1.44	0.63, 3.54	0.3937
Interaction p-value									0.1868
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	20 (31.7)	NE (NE, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	3.15	1.19, 10.84	0.0189
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	15.8 (4.7, NE)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	0.95	0.32, 3.15	0.9339
Interaction p-value									0.1267
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.14, 5.23	0.7101
Europe	48	15 (31.3)	15.8 (10.4, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.93	0.78, 5.42	0.1572
Rest of World	21	10 (47.6)	5.0 (1.0, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	3.88	0.74, 71.37	0.1218
Interaction p-value									0.4354

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprial 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	13 (25.0)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.87	0.60, 8.17	0.3035
Female	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	1.18	0.29, 5.74	0.8235
Interaction p-value									0.6344
Age group									
<65 years	61	13 (21.3)	NE (NE, NE)	47	3 (6.4)	NE (NE, NE)	2.97	0.95, 12.99	0.0611
>=65 years	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.41	0.10, 2.01	0.2477
Interaction p-value									0.0460*
Race group									
White	81	15 (18.5)	NE (NE, NE)	55	6 (10.9)	NE (NE, NE)	1.45	0.59, 4.08	0.4316
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	12 (20.0)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.65	0.57, 5.90	0.3701
>6 months	29	6 (20.7)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	1.65	0.38, 11.31	0.5247
Interaction p-value									0.9980
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.90	0.75, 19.05	0.1323
PR/CR	45	9 (20.0)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.04	0.34, 3.86	0.9461
Interaction p-value									0.2875
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	15 (19.5)	NE (NE, NE)	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	1.89	0.68, 6.66	0.2328
Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.30	0.21, 9.85	0.7742
Interaction p-value									0.7264

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriam 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	4 (26.7)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.97	0.29, 38.61	0.5202
Triplets	71	13 (18.3)	NE (NE, NE)	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	1.67	0.59, 5.94	0.3548
Interaction p-value									0.8932
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	16 (21.1)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	1.47	0.60, 4.11	0.4141
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	3.31	0.60, 61.61	0.1911
BRCA2	57	10 (17.5)	NE (NE, NE)	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	1.29	0.46, 4.16	0.6355
Interaction p-value									0.4001
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	12 (19.0)	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	2.23	0.71, 9.80	0.1821
(1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.09	0.28, 5.20	0.9074
Interaction p-value									0.4549
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.52	0.22, 29.85	0.6954
Europe	48	13 (27.1)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.96	0.74, 6.12	0.1815
Rest of World	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.8404

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriam 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	12 (23.1)	NE (NE, NE)	27	6 (22.2)	NE (NE, NE)	0.83	0.32, 2.40	0.7154
Female	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.28	0.47, 3.76	0.6298
Interaction p-value									0.5497
Age group									
<65 years	61	14 (23.0)	NE (NE, NE)	46	10 (21.7)	NE (NE, NE)	0.87	0.39, 2.03	0.7474
>=65 years	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.62	0.40, 10.72	0.5245
Interaction p-value									0.4761
Race group									
White	81	21 (25.9)	NE (NE, NE)	54	12 (22.2)	NE (NE, NE)	1.04	0.52, 2.17	0.9239
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	17 (28.3)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.78	0.74, 4.93	0.2064
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	0.38	0.11, 1.26	0.1113
Interaction p-value									0.0424*
Best response on first-line treatment									
SD	44	15 (34.1)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	3.45	1.14, 14.91	0.0269
PR/CR	45	7 (15.6)	NE (NE, NE)	27	9 (33.3)	NE (NE, NE)	0.35	0.12, 0.94	0.0371
Interaction p-value									0.0024*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	21 (27.3)	NE (NE, NE)	46	12 (26.1)	NE (NE, NE)	0.89	0.44, 1.87	0.7500
Gemcit./Cisp. or Other	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprian 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.3.6.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	21 (29.6)	NE (NE, NE)	43	12 (27.9)	NE (NE, NE)	0.91	0.45, 1.90	0.7858
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.33	0.17, 26.80	0.8026
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	48	11 (22.9)	NE (NE, NE)	1.01	0.49, 2.20	0.9774
Interaction p-value									0.8202
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	0.26	0.05, 1.19	0.0811
BRCA2	57	16 (28.1)	NE (NE, NE)	42	8 (19.0)	NE (NE, NE)	1.43	0.63, 3.53	0.4016
Interaction p-value									0.0529
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	19 (30.2)	NE (NE, NE)	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	1.87	0.79, 5.13	0.1609
(1) Restricted Activity	25	3 (12.0)	NE (NE, NE)	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	0.26	0.05, 0.98	0.0473
Interaction p-value									0.0152*
Region									
North America	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	48	12 (25.0)	NE (NE, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.38, 2.09	0.7643
Rest of World	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.44	0.07, 3.35	0.3882
Interaction p-value									0.5020

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprian 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.3.6.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	11 (21.2)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	0.97	0.35, 3.08	0.9484
Female	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	0.66	0.18, 2.39	0.5172
Interaction p-value									0.6481
Age group									
<65 years	61	12 (19.7)	NE (NE, NE)	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	0.84	0.35, 2.08	0.6985
>=65 years	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.32	0.19, 25.95	0.7966
Interaction p-value									0.6964
Race group									
White	81	14 (17.3)	NE (NE, NE)	55	9 (16.4)	NE (NE, NE)	0.87	0.38, 2.12	0.7571
Other	8	2 (25.0)	12.7 (1.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.05, 12.32	0.6594
Interaction p-value									0.7479
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	10 (16.7)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	0.89	0.33, 2.62	0.8194
>6 months	29	6 (20.7)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.81	0.23, 3.20	0.7497
Interaction p-value									0.9132
Best response on first-line treatment									
SD	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	1.10	0.29, 5.25	0.8960
PR/CR	45	10 (22.2)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.28, 2.00	0.5150
Interaction p-value									0.6255
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	12 (15.6)	NE (NE, NE)	47	7 (14.9)	NE (NE, NE)	0.83	0.33, 2.26	0.7041
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	12.7 (1.0,12.7)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.26, 5.91	0.8435
Interaction p-value									0.7101

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriao 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.3.6.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	12.7 (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.63	0.21, 32.93	0.6618
Triplets	71	12 (16.9)	NE (NE, NE)	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	0.71	0.29, 1.84	0.4728
Interaction p-value									0.4892
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.98	0.09, 21.18	0.9893
Measurable	76	14 (18.4)	NE (NE, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	0.84	0.37, 2.04	0.6940
Interaction p-value									0.9046
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	2.44	0.41, 46.22	0.3621
BRCA2	57	9 (15.8)	NE (NE, NE)	43	9 (20.9)	NE (NE, NE)	0.63	0.24, 1.63	0.3341
Interaction p-value									0.2051
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	8 (12.7)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.72	0.25, 2.19	0.5453
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	1.10	0.34, 4.18	0.8786
Interaction p-value									0.6019
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.45	0.07, 3.50	0.4089
Europe	48	9 (18.8)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.77	0.29, 2.05	0.5900
Rest of World	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.6160

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriao 11MAY2020:17:22 kvbv306

Figure 2.3.7.1 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status for Race group=White
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

81	59	43	31	25	20	14	9	8	8	6	4	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
55	43	25	14	7	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprida 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status for Race group=Other
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

8	7	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical for Age group=<65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

61	48	33	26	22	17	15	13	10	9	9	7	7	6	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
47	38	22	11	4	4	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridc 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical for Age group=>=65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	23	17	12	10	8	5	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridd 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.5 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role for Age group=<65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

61	38	28	19	16	11	9	7	6	6	5	4	4	4	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
47	35	22	12	6	6	5	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpride 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.6 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role for Age group=>=65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	23	17	12	10	8	5	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridf 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.7 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

63	45	29	22	18	13	11	7	6	6	6	5	5	5	4	3	3	3	3	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
37	31	21	13	6	6	5	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridg 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.8 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	20	17	13	11	9	7	6	6	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	13	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridh 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.9 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social for Sex=Male
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

52	38	31	21	16	11	8	5	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
28	15	5	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridi 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.10 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social for Sex=Female
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

37	22	17	11	10	9	6	6	5	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	21	13	9	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.11 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social for Previous chemotherapy=FOLFORINOX variants
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

77	53	44	29	24	19	13	10	8	8	6	4	4	4	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
47	26	13	8	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridk 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.12 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social for Previous chemotherapy=Gemcit./Cisp. or Other
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

12	7	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	10	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpridl 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.13 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

63	41	27	20	16	11	10	6	5	5	5	4	4	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
37	24	14	8	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriea 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.14 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	21	17	11	9	7	6	5	5	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprieb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.15 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	30	22	16	14	11	10	9	7	7	6	4	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	26	17	10	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriec 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.16 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

45	38	27	21	17	15	10	5	5	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
28	17	9	6	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpried 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.17 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

63	44	28	22	18	15	11	7	6	6	6	6	6	6	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
37	30	21	13	6	6	5	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriee 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.18 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	23	21	15	13	11	9	7	6	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	13	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprief 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.19 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	31	26	18	17	13	11	11	10	9	8	5	5	4	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	25	15	9	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifa 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.20 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

45	37	27	21	17	14	9	4	4	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
28	18	10	5	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.21 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation for Age group=<65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

61	48	38	25	22	18	15	12	11	8	7	6	6	5	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
47	38	24	14	6	6	5	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifc 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.22 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation for Age group=>=65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	21	17	12	11	9	6	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifd 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.23 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea for Time on first-line treatment before randomisation=<=6 months
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

60	43	28	16	11	9	8	6	6	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
37	28	18	11	5	4	4	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprife 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.24 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea for Time on first-line treatment before randomisation=>6 months
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

29	24	21	16	13	10	8	7	5	5	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
20	13	7	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriff 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.25 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	32	23	14	10	8	8	8	6	6	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	24	15	9	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifg 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.26 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

45	35	26	18	14	11	8	5	5	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
27	17	10	6	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifh 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.27 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

63	45	31	19	13	9	7	5	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
36	29	19	12	5	5	4	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifi 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.3.7.28 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	21	18	13	11	10	9	8	7	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	12	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprifj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Anhang 4-G13.4: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 12

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-2.83	-1.81	
	Standard error	1.872	2.894	
	95% CI	-6.584, 0.916	-7.592, 3.968	
	Estimated difference			-1.02
	95% CI for difference			-7.932, 5.887
	p-value			0.7684
	SMD (Hedges g)			-0.07
	95% CI for SMD			-0.554, 0.406
	p-value			0.7623
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-0.03	5.16	
	Standard error	2.207	2.674	
	95% CI	-4.453, 4.399	-0.190, 10.502	
	Estimated difference			-5.18
	95% CI for difference			-12.221, 1.856
	p-value			0.1459
	SMD (Hedges g)			-0.38
	95% CI for SMD			-0.877, 0.123
	p-value			0.1399

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	-0.07	0.22	
	Standard error	1.698	2.167	
	95% CI	-3.444, 3.313	-4.078, 4.526	
	Estimated difference			-0.29
	95% CI for difference			-5.796, 5.218
	p-value			0.9172
	SMD (Hedges g)			-0.02
	95% CI for SMD			-0.417, 0.375
	p-value			0.9159
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-3.63	4.33	
	Standard error	2.647	4.524	
	95% CI	-9.049, 1.798	-4.942, 13.605	
	Estimated difference			-7.96
	95% CI for difference			-18.699, 2.785
	p-value			0.1404
	SMD (Hedges g)			-0.55
	95% CI for SMD			-1.265, 0.161
	p-value			0.1293

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-1.91	0.14	
	Standard error	1.518	2.009	
	95% CI	-4.918, 1.100	-3.840, 4.114	
	Estimated difference			-2.05
	95% CI for difference			-7.063, 2.972
	p-value			0.4211
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.504, 0.207
	p-value			0.4126
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-2.59	3.15	
	Standard error	1.758	2.367	
	95% CI	-6.090, 0.909	-1.556, 7.856	
	Estimated difference			-5.74
	95% CI for difference			-11.662, 0.182
	p-value			0.0573
	SMD (Hedges g)			-0.42
	95% CI for SMD			-0.839, 0.004
	p-value			0.0524
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	0.76	-3.36	
	Standard error	2.360	3.265	
	95% CI	-4.036, 5.557	-9.945, 3.234	
	Estimated difference			4.12
	95% CI for difference			-4.031, 12.263
	p-value			0.3131
	SMD (Hedges g)			0.31
	95% CI for SMD			-0.287, 0.913
	p-value			0.3066

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-0.97	3.97	
	Standard error	1.949	2.658	
	95% CI	-4.865, 2.928	-1.325, 9.275	
	Estimated difference			-4.94
	95% CI for difference			-11.611, 1.724
	p-value			0.1436
	SMD (Hedges g)			-0.37
	95% CI for SMD			-0.852, 0.112
	p-value			0.1328
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-1.93	0.02	
	Standard error	2.173	3.004	
	95% CI	-6.295, 2.439	-5.999, 6.034	
	Estimated difference			-1.95
	95% CI for difference			-9.381, 5.490
	p-value			0.6020
	SMD (Hedges g)			-0.13
	95% CI for SMD			-0.622, 0.358
	p-value			0.5970

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-0.69	1.47	
	Standard error	1.520	2.159	
	95% CI	-3.708, 2.324	-2.810, 5.744	
	Estimated difference			-2.16
	95% CI for difference			-7.431, 3.112
	p-value			0.4187
	SMD (Hedges g)			-0.16
	95% CI for SMD			-0.535, 0.216
	p-value			0.4054
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	-0.91	0.19	
	Standard error	1.553	2.193	
	95% CI	-3.997, 2.171	-4.163, 4.534	
	Estimated difference			-1.10
	95% CI for difference			-6.459, 4.262
	p-value			0.6852
	SMD (Hedges g)			-0.08
	95% CI for SMD			-0.471, 0.306
	p-value			0.6777

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	10.51	3.71	
	Standard error	2.700	4.655	
	95% CI	4.621, 16.391	-6.418, 13.840	
	Estimated difference			6.80
	95% CI for difference			-4.944, 18.534
	p-value			0.2316
	SMD (Hedges g)			0.64
	95% CI for SMD			-0.364, 1.653
	p-value			0.2102
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-3.11	0.20	
	Standard error	1.545	2.068	
	95% CI	-6.175, -0.044	-3.901, 4.294	
	Estimated difference			-3.31
	95% CI for difference			-8.457, 1.845
	p-value			0.2061
	SMD (Hedges g)			-0.24
	95% CI for SMD			-0.613, 0.126
	p-value			0.1971

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	0.34	1.95	
	Standard error	2.114	3.911	
	95% CI	-3.967, 4.642	-5.965, 9.856	
	Estimated difference			-1.61
	95% CI for difference			-10.645, 7.429
	p-value			0.7206
	SMD (Hedges g)			-0.13
	95% CI for SMD			-0.814, 0.547
	p-value			0.7008
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-2.73	0.69	
	Standard error	1.819	2.230	
	95% CI	-6.351, 0.893	-3.743, 5.126	
	Estimated difference			-3.42
	95% CI for difference			-9.156, 2.315
	p-value			0.2389
	SMD (Hedges g)			-0.25
	95% CI for SMD			-0.657, 0.162
	p-value			0.2357

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	-0.24	3.10	
	Standard error	1.830	2.582	
	95% CI	-3.878, 3.406	-2.031, 8.231	
	Estimated difference			-3.34
	95% CI for difference			-9.648, 2.977
	p-value			0.2965
	SMD (Hedges g)			-0.23
	95% CI for SMD			-0.647, 0.192
	p-value			0.2871
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-3.51	-3.93	
	Standard error	2.283	2.978	
	95% CI	-8.156, 1.137	-9.945, 2.091	
	Estimated difference			0.42
	95% CI for difference			-7.280, 8.115
	p-value			0.9132
	SMD (Hedges g)			0.03
	95% CI for SMD			-0.568, 0.636
	p-value			0.9116

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	0.53	-3.63	
	Standard error	2.711	4.283	
	95% CI	-5.115, 6.174	-12.466, 5.213	
	Estimated difference			4.16
	95% CI for difference			-6.444, 14.757
	p-value			0.4255
	SMD (Hedges g)			0.34
	95% CI for SMD			-0.469, 1.143
	p-value			0.4121
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-1.17	1.33	
	Standard error	1.860	2.192	
	95% CI	-4.880, 2.539	-3.035, 5.697	
	Estimated difference			-2.50
	95% CI for difference			-8.276, 3.273
	p-value			0.3908
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.630, 0.244
	p-value			0.3874

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	-2.43	5.58	
	Standard error	3.820	8.169	
	95% CI	-10.404, 5.550	-11.437, 22.598	
	Estimated difference			-8.01
	95% CI for difference			-26.871, 10.856
	p-value			0.3877
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-1.192, 0.397
	p-value			0.3267

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprba 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-4.29	-0.07	
	Standard error	1.819	2.736	
	95% CI	-7.928, -0.647	-5.535, 5.388	
	Estimated difference			-4.21
	95% CI for difference			-10.781, 2.354
	p-value			0.2046
	SMD (Hedges g)			-0.32
	95% CI for SMD			-0.800, 0.165
	p-value			0.1976
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	0.67	4.98	
	Standard error	1.742	2.065	
	95% CI	-2.835, 4.182	0.838, 9.117	
	Estimated difference			-4.30
	95% CI for difference			-9.741, 1.134
	p-value			0.1182
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-0.901, 0.100
	p-value			0.1168

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	0.14	1.36	
	Standard error	1.482	1.873	
	95% CI	-2.806, 3.088	-2.357, 5.077	
	Estimated difference			-1.22
	95% CI for difference			-5.963, 3.525
	p-value			0.6111
	SMD (Hedges g)			-0.10
	95% CI for SMD			-0.500, 0.293
	p-value			0.6081
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-6.12	5.38	
	Standard error	2.332	3.870	
	95% CI	-10.951, -1.296	-2.593, 13.357	
	Estimated difference			-11.51
	95% CI for difference			-20.829, -2.182
	p-value			0.0177
	SMD (Hedges g)			-0.91
	95% CI for SMD			-1.648, -0.180
	p-value			0.0146

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-2.39	2.53	
	Standard error	1.374	1.803	
	95% CI	-5.120, 0.332	-1.040, 6.104	
	Estimated difference			-4.93
	95% CI for difference			-9.419, -0.434
	p-value			0.0319
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-0.755, -0.039
	p-value			0.0300
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-4.26	3.66	
	Standard error	1.700	2.235	
	95% CI	-7.645, -0.875	-0.784, 8.107	
	Estimated difference			-7.92
	95% CI for difference			-13.520, -2.324
	p-value			0.0061
	SMD (Hedges g)			-0.60
	95% CI for SMD			-1.028, -0.175
	p-value			0.0057
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	2.61	0.19	
	Standard error	1.647	2.356	
	95% CI	-0.739, 5.959	-4.575, 4.948	
	Estimated difference			2.42
	95% CI for difference			-3.454, 8.301
	p-value			0.4092
	SMD (Hedges g)			0.26
	95% CI for SMD			-0.339, 0.859
	p-value			0.3948

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-2.43	3.13	
	Standard error	1.763	2.362	
	95% CI	-5.959, 1.098	-1.584, 7.840	
	Estimated difference			-5.56
	95% CI for difference			-11.557, 0.440
	p-value			0.0688
	SMD (Hedges g)			-0.46
	95% CI for SMD			-0.948, 0.021
	p-value			0.0610
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-2.38	1.89	
	Standard error	2.031	2.756	
	95% CI	-6.459, 1.707	-3.632, 7.421	
	Estimated difference			-4.27
	95% CI for difference			-11.204, 2.663
	p-value			0.2220
	SMD (Hedges g)			-0.31
	95% CI for SMD			-0.805, 0.179
	p-value			0.2131

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-1.42	2.93	
	Standard error	1.330	1.843	
	95% CI	-4.060, 1.223	-0.721, 6.584	
	Estimated difference			-4.35
	95% CI for difference			-8.856, 0.157
	p-value			0.0584
	SMD (Hedges g)			-0.37
	95% CI for SMD			-0.749, 0.007
	p-value			0.0546
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	-0.79	3.34	
	Standard error	1.338	1.846	
	95% CI	-3.450, 1.866	-0.319, 7.005	
	Estimated difference			-4.14
	95% CI for difference			-8.661, 0.391
	p-value			0.0729
	SMD (Hedges g)			-0.36
	95% CI for SMD			-0.756, 0.028
	p-value			0.0688

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	5.74	9.62	
	Standard error	2.566	4.069	
	95% CI	0.121, 11.362	0.746, 18.491	
	Estimated difference			-3.88
	95% CI for difference			-14.584, 6.830
	p-value			0.4445
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-1.391, 0.591
	p-value			0.4293
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-3.32	1.25	
	Standard error	1.437	1.903	
	95% CI	-6.177, -0.468	-2.518, 5.026	
	Estimated difference			-4.58
	95% CI for difference			-9.312, 0.159
	p-value			0.0580
	SMD (Hedges g)			-0.36
	95% CI for SMD			-0.736, 0.008
	p-value			0.0548

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	-3.17	1.49	
	Standard error	2.588	4.336	
	95% CI	-8.436, 2.090	-7.264, 10.244	
	Estimated difference			-4.66
	95% CI for difference			-14.877, 5.551
	p-value			0.3615
	SMD (Hedges g)			-0.33
	95% CI for SMD			-1.012, 0.356
	p-value			0.3477
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-1.32	2.45	
	Standard error	1.579	1.914	
	95% CI	-4.472, 1.832	-1.362, 6.262	
	Estimated difference			-3.77
	95% CI for difference			-8.713, 1.173
	p-value			0.1328
	SMD (Hedges g)			-0.32
	95% CI for SMD			-0.726, 0.094
	p-value			0.1310

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	-2.49	1.25	
	Standard error	1.712	2.348	
	95% CI	-5.907, 0.919	-3.427, 5.917	
	Estimated difference			-3.74
	95% CI for difference			-9.538, 2.059
	p-value			0.2030
	SMD (Hedges g)			-0.28
	95% CI for SMD			-0.696, 0.144
	p-value			0.1976
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-2.14	6.77	
	Standard error	2.060	2.676	
	95% CI	-6.334, 2.048	1.365, 12.170	
	Estimated difference			-8.91
	95% CI for difference			-15.892, -1.930
	p-value			0.0137
	SMD (Hedges g)			-0.81
	95% CI for SMD			-1.437, -0.181
	p-value			0.0116

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	0.07	-1.97	
	Standard error	2.515	4.145	
	95% CI	-5.291, 5.438	-10.609, 6.664	
	Estimated difference			2.05
	95% CI for difference			-8.154, 12.247
	p-value			0.6791
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.626, 0.978
	p-value			0.6668
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-1.60	4.19	
	Standard error	1.429	1.722	
	95% CI	-4.450, 1.258	0.759, 7.629	
	Estimated difference			-5.79
	95% CI for difference			-10.252, -1.328
	p-value			0.0118
	SMD (Hedges g)			-0.57
	95% CI for SMD			-1.020, -0.130
	p-value			0.0114

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 12 of 12

Table 2.5.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	-5.46	-2.21	
	Standard error	3.990	6.878	
	95% CI	-13.706, 2.791	-16.249, 11.837	
	Estimated difference			-3.25
	95% CI for difference			-19.590, 13.088
	p-value			0.6867
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.957, 0.619
	p-value			0.6745

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbb 16DEC2019:10:36 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 12

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-3.58	1.22	
	Standard error	2.905	4.347	
	95% CI	-9.389, 2.238	-7.459, 9.902	
	Estimated difference			-4.80
	95% CI for difference			-15.253, 5.658
	p-value			0.3627
	SMD (Hedges g)			-0.23
	95% CI for SMD			-0.708, 0.255
	p-value			0.3561
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-1.56	9.03	
	Standard error	2.423	2.899	
	95% CI	-6.422, 3.301	3.228, 14.824	
	Estimated difference			-10.59
	95% CI for difference			-18.223, -2.951
	p-value			0.0074
	SMD (Hedges g)			-0.71
	95% CI for SMD			-1.217, -0.194
	p-value			0.0069

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	-0.68	4.99	
	Standard error	2.483	3.130	
	95% CI	-5.622, 4.260	-1.230, 11.207	
	Estimated difference			-5.67
	95% CI for difference			-13.646, 2.307
	p-value			0.1613
	SMD (Hedges g)			-0.29
	95% CI for SMD			-0.686, 0.110
	p-value			0.1559
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-6.07	4.29	
	Standard error	3.312	5.437	
	95% CI	-12.845, 0.708	-6.823, 15.411	
	Estimated difference			-10.36
	95% CI for difference			-23.336, 2.612
	p-value			0.1132
	SMD (Hedges g)			-0.58
	95% CI for SMD			-1.296, 0.133
	p-value			0.1106

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-3.36	3.98	
	Standard error	2.021	2.645	
	95% CI	-7.369, 0.643	-1.256, 9.219	
	Estimated difference			-7.34
	95% CI for difference			-13.935, -0.754
	p-value			0.0293
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-0.761, -0.044
	p-value			0.0277
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-3.49	6.20	
	Standard error	2.398	3.266	
	95% CI	-8.264, 1.290	-0.303, 12.697	
	Estimated difference			-9.68
	95% CI for difference			-17.813, -1.556
	p-value			0.0202
	SMD (Hedges g)			-0.51
	95% CI for SMD			-0.938, -0.090
	p-value			0.0175
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	0.22	2.87	
	Standard error	3.104	4.184	
	95% CI	-6.061, 6.503	-5.553, 11.300	
	Estimated difference			-2.65
	95% CI for difference			-13.185, 7.880
	p-value			0.6140
	SMD (Hedges g)			-0.16
	95% CI for SMD			-0.753, 0.442
	p-value			0.6105

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-5.16	6.77	
	Standard error	2.590	3.366	
	95% CI	-10.349, 0.021	0.050, 13.490	
	Estimated difference			-11.93
	95% CI for difference			-20.486, -3.383
	p-value			0.0070
	SMD (Hedges g)			-0.69
	95% CI for SMD			-1.178, -0.194
	p-value			0.0063
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-0.05	1.33	
	Standard error	3.063	4.345	
	95% CI	-6.190, 6.098	-7.374, 10.039	
	Estimated difference			-1.38
	95% CI for difference			-12.034, 9.277
	p-value			0.7963
	SMD (Hedges g)			-0.07
	95% CI for SMD			-0.555, 0.424
	p-value			0.7925

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-2.48	5.92	
	Standard error	2.075	2.837	
	95% CI	-6.599, 1.637	0.303, 11.545	
	Estimated difference			-8.40
	95% CI for difference			-15.380, -1.430
	p-value			0.0187
	SMD (Hedges g)			-0.46
	95% CI for SMD			-0.842, -0.082
	p-value			0.0172
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	-2.32	6.15	
	Standard error	2.116	2.875	
	95% CI	-6.521, 1.881	0.446, 11.846	
	Estimated difference			-8.47
	95% CI for difference			-15.550, -1.382
	p-value			0.0197
	SMD (Hedges g)			-0.47
	95% CI for SMD			-0.868, -0.080
	p-value			0.0184

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-2.55	4.59	
	Standard error	2.101	2.811	
	95% CI	-6.721, 1.620	-0.985, 10.157	
	Estimated difference			-7.14
	95% CI for difference			-14.114, -0.160
	p-value			0.0451
	SMD (Hedges g)			-0.39
	95% CI for SMD			-0.759, -0.015
	p-value			0.0417

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	-1.98	-3.35	
	Standard error	3.939	7.324	
	95% CI	-10.099, 6.135	-18.292, 11.585	
	Estimated difference			1.37
	95% CI for difference			-15.606, 18.349
	p-value			0.8700
	SMD (Hedges g)			0.06
	95% CI for SMD			-0.619, 0.741
	p-value			0.8605
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-2.45	6.37	
	Standard error	2.206	2.633	
	95% CI	-6.844, 1.939	1.135, 11.606	
	Estimated difference			-8.82
	95% CI for difference			-15.657, -1.989
	p-value			0.0120
	SMD (Hedges g)			-0.53
	95% CI for SMD			-0.948, -0.118
	p-value			0.0118

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	-3.51	3.80	
	Standard error	2.351	3.262	
	95% CI	-8.197, 1.181	-2.690, 10.297	
	Estimated difference			-7.31
	95% CI for difference			-15.328, 0.705
	p-value			0.0732
	SMD (Hedges g)			-0.39
	95% CI for SMD			-0.814, 0.031
	p-value			0.0691
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-0.66	7.32	
	Standard error	3.797	4.827	
	95% CI	-8.403, 7.076	-2.454, 17.093	
	Estimated difference			-7.98
	95% CI for difference			-20.474, 4.508
	p-value			0.2030
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-1.006, 0.211
	p-value			0.2002

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	6.38	1.48	
	Standard error	4.019	6.455	
	95% CI	-1.990, 14.744	-11.837, 14.799	
	Estimated difference			4.90
	95% CI for difference			-10.814, 20.606
	p-value			0.5256
	SMD (Hedges g)			0.27
	95% CI for SMD			-0.537, 1.070
	p-value			0.5160
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-4.67	8.01	
	Standard error	2.575	3.116	
	95% CI	-9.818, 0.478	1.788, 14.238	
	Estimated difference			-12.68
	95% CI for difference			-20.782, -4.583
	p-value			0.0026
	SMD (Hedges g)			-0.70
	95% CI for SMD			-1.147, -0.248
	p-value			0.0024

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	-5.95	0.22	
	Standard error	4.432	8.143	
	95% CI	-15.142, 3.241	-16.446, 16.896	
	Estimated difference			-6.18
	95% CI for difference			-25.343, 12.992
	p-value			0.5141
	SMD (Hedges g)			-0.28
	95% CI for SMD			-1.072, 0.509
	p-value			0.4846

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-0.18	-7.13	
	Standard error	2.223	3.351	
	95% CI	-4.636, 4.271	-13.823, -0.429	
	Estimated difference			6.94
	95% CI for difference			-1.146, 15.033
	p-value			0.0912
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			-0.057, 0.913
	p-value			0.0840
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-2.57	1.01	
	Standard error	2.200	2.643	
	95% CI	-6.983, 1.835	-4.264, 6.293	
	Estimated difference			-3.59
	95% CI for difference			-10.565, 3.388
	p-value			0.3078
	SMD (Hedges g)			-0.26
	95% CI for SMD			-0.760, 0.235
	p-value			0.3008

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	-0.35	-2.79	
	Standard error	1.804	2.276	
	95% CI	-3.944, 3.243	-7.316, 1.731	
	Estimated difference			2.44
	95% CI for difference			-3.395, 8.279
	p-value			0.4078
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.226, 0.567
	p-value			0.3989
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-4.10	-0.90	
	Standard error	3.342	5.490	
	95% CI	-10.927, 2.733	-12.051, 10.260	
	Estimated difference			-3.20
	95% CI for difference			-16.437, 10.034
	p-value			0.6257
	SMD (Hedges g)			-0.18
	95% CI for SMD			-0.880, 0.524
	p-value			0.6193

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-1.09	-2.81	
	Standard error	1.722	2.268	
	95% CI	-4.505, 2.327	-7.302, 1.681	
	Estimated difference			1.72
	95% CI for difference			-3.982, 7.425
	p-value			0.5509
	SMD (Hedges g)			0.11
	95% CI for SMD			-0.245, 0.465
	p-value			0.5421
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-2.65	-0.09	
	Standard error	2.039	2.749	
	95% CI	-6.712, 1.416	-5.560, 5.382	
	Estimated difference			-2.56
	95% CI for difference			-9.449, 4.331
	p-value			0.4618
	SMD (Hedges g)			-0.16
	95% CI for SMD			-0.578, 0.258
	p-value			0.4519
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	1.11	-7.23	
	Standard error	2.235	3.033	
	95% CI	-3.434, 5.657	-13.363, -1.106	
	Estimated difference			8.35
	95% CI for difference			0.673, 16.019
	p-value			0.0338
	SMD (Hedges g)			0.68
	95% CI for SMD			0.062, 1.290
	p-value			0.0309

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-3.79	-4.02	
	Standard error	2.336	3.058	
	95% CI	-8.486, 0.901	-10.143, 2.098	
	Estimated difference			0.23
	95% CI for difference			-7.583, 8.043
	p-value			0.9532
	SMD (Hedges g)			0.01
	95% CI for SMD			-0.464, 0.493
	p-value			0.9522
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	1.15	-2.52	
	Standard error	2.348	3.216	
	95% CI	-3.561, 5.857	-8.956, 3.916	
	Estimated difference			3.67
	95% CI for difference			-4.346, 11.681
	p-value			0.3633
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.259, 0.722
	p-value			0.3556

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-1.47	-3.62	
	Standard error	1.581	2.240	
	95% CI	-4.608, 1.675	-8.062, 0.822	
	Estimated difference			2.15
	95% CI for difference			-3.368, 7.675
	p-value			0.4408
	SMD (Hedges g)			0.15
	95% CI for SMD			-0.223, 0.529
	p-value			0.4244
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	-1.62	-3.60	
	Standard error	1.658	2.335	
	95% CI	-4.916, 1.677	-8.238, 1.033	
	Estimated difference			1.98
	95% CI for difference			-3.783, 7.749
	p-value			0.4964
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.250, 0.529
	p-value			0.4820

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	4.35	10.39	
	Standard error	2.883	4.546	
	95% CI	-1.862, 10.557	0.697, 20.091	
	Estimated difference			-6.05
	95% CI for difference			-17.554, 5.462
	p-value			0.2796
	SMD (Hedges g)			-0.56
	95% CI for SMD			-1.557, 0.445
	p-value			0.2766
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-1.89	-3.93	
	Standard error	1.736	2.296	
	95% CI	-5.344, 1.554	-8.482, 0.623	
	Estimated difference			2.03
	95% CI for difference			-3.735, 7.805
	p-value			0.4858
	SMD (Hedges g)			0.13
	95% CI for SMD			-0.235, 0.503
	p-value			0.4764

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	-0.15	-7.11	
	Standard error	3.244	5.681	
	95% CI	-6.770, 6.462	-18.619, 4.394	
	Estimated difference			6.96
	95% CI for difference			-6.322, 20.240
	p-value			0.2950
	SMD (Hedges g)			0.38
	95% CI for SMD			-0.302, 1.070
	p-value			0.2723
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-1.67	-1.83	
	Standard error	1.890	2.268	
	95% CI	-5.435, 2.100	-6.342, 2.687	
	Estimated difference			0.16
	95% CI for difference			-5.838, 6.157
	p-value			0.9579
	SMD (Hedges g)			0.01
	95% CI for SMD			-0.396, 0.419
	p-value			0.9570

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	0.40	-3.70	
	Standard error	1.827	2.567	
	95% CI	-3.238, 4.046	-8.809, 1.409	
	Estimated difference			4.10
	95% CI for difference			-2.246, 10.454
	p-value			0.2020
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.139, 0.701
	p-value			0.1895
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-5.23	0.93	
	Standard error	3.152	3.912	
	95% CI	-11.639, 1.180	-6.971, 8.822	
	Estimated difference			-6.16
	95% CI for difference			-16.350, 4.040
	p-value			0.2292
	SMD (Hedges g)			-0.37
	95% CI for SMD			-0.981, 0.234
	p-value			0.2280

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	-2.27	-4.98	
	Standard error	3.320	5.214	
	95% CI	-9.137, 4.594	-15.649, 5.694	
	Estimated difference			2.71
	95% CI for difference			-10.027, 15.439
	p-value			0.6662
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.622, 0.982
	p-value			0.6605
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-2.15	-1.88	
	Standard error	2.160	2.572	
	95% CI	-6.466, 2.174	-7.019, 3.251	
	Estimated difference			-0.26
	95% CI for difference			-7.064, 6.541
	p-value			0.9390
	SMD (Hedges g)			-0.02
	95% CI for SMD			-0.453, 0.419
	p-value			0.9381

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	2.37	-3.22	
	Standard error	3.136	6.235	
	95% CI	-4.367, 9.106	-16.468, 10.034	
	Estimated difference			5.59
	95% CI for difference			-9.292, 20.466
	p-value			0.4365
	SMD (Hedges g)			0.35
	95% CI for SMD			-0.444, 1.142
	p-value			0.3881

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-1.31	0.46	
	Standard error	2.065	3.096	
	95% CI	-5.436, 2.815	-5.711, 6.639	
	Estimated difference			-1.77
	95% CI for difference			-9.199, 5.650
	p-value			0.6349
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.598, 0.363
	p-value			0.6306
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-0.41	1.10	
	Standard error	2.305	2.736	
	95% CI	-5.041, 4.217	-4.372, 6.575	
	Estimated difference			-1.51
	95% CI for difference			-8.792, 5.764
	p-value			0.6785
	SMD (Hedges g)			-0.11
	95% CI for SMD			-0.602, 0.389
	p-value			0.6740

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	0.04	-0.75	
	Standard error	2.120	2.640	
	95% CI	-4.171, 4.259	-5.987, 4.492	
	Estimated difference			0.79
	95% CI for difference			-5.963, 7.546
	p-value			0.8165
	SMD (Hedges g)			0.05
	95% CI for SMD			-0.349, 0.443
	p-value			0.8146
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-2.11	3.96	
	Standard error	2.066	3.371	
	95% CI	-6.374, 2.154	-2.948, 10.869	
	Estimated difference			-6.07
	95% CI for difference			-14.248, 2.107
	p-value			0.1392
	SMD (Hedges g)			-0.55
	95% CI for SMD			-1.260, 0.166
	p-value			0.1325

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-0.29	-0.89	
	Standard error	1.663	2.171	
	95% CI	-3.583, 3.013	-5.186, 3.410	
	Estimated difference			0.60
	95% CI for difference			-4.846, 6.052
	p-value			0.8270
	SMD (Hedges g)			0.04
	95% CI for SMD			-0.315, 0.395
	p-value			0.8243
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-1.65	2.61	
	Standard error	2.037	2.780	
	95% CI	-5.714, 2.404	-2.916, 8.143	
	Estimated difference			-4.27
	95% CI for difference			-11.181, 2.645
	p-value			0.2229
	SMD (Hedges g)			-0.27
	95% CI for SMD			-0.685, 0.153
	p-value			0.2129
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	1.16	-4.76	
	Standard error	2.511	3.310	
	95% CI	-3.917, 6.238	-11.422, 1.905	
	Estimated difference			5.92
	95% CI for difference			-2.462, 14.300
	p-value			0.1616
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			-0.171, 1.036
	p-value			0.1604

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-0.69	1.30	
	Standard error	1.978	2.683	
	95% CI	-4.651, 3.272	-4.058, 6.659	
	Estimated difference			-1.99
	95% CI for difference			-8.866, 4.886
	p-value			0.5649
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.626, 0.332
	p-value			0.5472
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-0.71	-0.64	
	Standard error	2.642	3.597	
	95% CI	-6.003, 4.583	-7.835, 6.553	
	Estimated difference			-0.07
	95% CI for difference			-9.013, 8.876
	p-value			0.9878
	SMD (Hedges g)			0.00
	95% CI for SMD			-0.493, 0.485
	p-value			0.9876

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-0.99	-0.35	
	Standard error	1.731	2.395	
	95% CI	-4.422, 2.450	-5.101, 4.391	
	Estimated difference			-0.63
	95% CI for difference			-6.565, 5.303
	p-value			0.8334
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.416, 0.334
	p-value			0.8288
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	-0.84	0.01	
	Standard error	1.767	2.446	
	95% CI	-4.351, 2.665	-4.837, 4.861	
	Estimated difference			-0.86
	95% CI for difference			-6.903, 5.193
	p-value			0.7797
	SMD (Hedges g)			-0.06
	95% CI for SMD			-0.446, 0.332
	p-value			0.7743

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-1.17	0.76	
	Standard error	1.802	2.362	
	95% CI	-4.738, 2.407	-3.914, 5.443	
	Estimated difference			-1.93
	95% CI for difference			-7.848, 3.988
	p-value			0.5195
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.492, 0.246
	p-value			0.5135

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	1.85	4.20	
	Standard error	3.072	5.635	
	95% CI	-4.413, 8.116	-7.209, 15.610	
	Estimated difference			-2.35
	95% CI for difference			-15.367, 10.669
	p-value			0.7166
	SMD (Hedges g)			-0.13
	95% CI for SMD			-0.815, 0.546
	p-value			0.6983
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-1.96	-1.42	
	Standard error	1.981	2.347	
	95% CI	-5.900, 1.986	-6.085, 3.246	
	Estimated difference			-0.54
	95% CI for difference			-6.679, 5.604
	p-value			0.8623
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.444, 0.371
	p-value			0.8615

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	0.75	-1.62	
	Standard error	1.868	2.643	
	95% CI	-2.971, 4.461	-6.867, 3.634	
	Estimated difference			2.36
	95% CI for difference			-4.152, 8.875
	p-value			0.4731
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.261, 0.577
	p-value			0.4601
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-3.48	3.37	
	Standard error	3.211	3.929	
	95% CI	-10.027, 3.059	-4.584, 11.332	
	Estimated difference			-6.86
	95% CI for difference			-17.156, 3.441
	p-value			0.1851
	SMD (Hedges g)			-0.41
	95% CI for SMD			-1.020, 0.197
	p-value			0.1852

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	1.82	-5.29	
	Standard error	3.590	5.483	
	95% CI	-5.626, 9.257	-16.575, 5.994	
	Estimated difference			7.11
	95% CI for difference			-6.391, 20.602
	p-value			0.2883
	SMD (Hedges g)			0.44
	95% CI for SMD			-0.369, 1.251
	p-value			0.2863
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-0.85	1.79	
	Standard error	1.921	2.319	
	95% CI	-4.679, 2.986	-2.830, 6.414	
	Estimated difference			-2.64
	95% CI for difference			-8.687, 3.410
	p-value			0.3874
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.632, 0.243
	p-value			0.3828

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	-6.19	2.32	
	Standard error	4.737	8.102	
	95% CI	-16.143, 3.759	-14.397, 19.032	
	Estimated difference			-8.51
	95% CI for difference			-27.939, 10.920
	p-value			0.3739
	SMD (Hedges g)			-0.37
	95% CI for SMD			-1.167, 0.420
	p-value			0.3564

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbe 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	0.21	5.50	
	Standard error	2.427	3.650	
	95% CI	-4.648, 5.064	-1.790, 12.799	
	Estimated difference			-5.30
	95% CI for difference			-14.135, 3.543
	p-value			0.2356
	SMD (Hedges g)			-0.30
	95% CI for SMD			-0.782, 0.184
	p-value			0.2246
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-2.12	12.62	
	Standard error	2.773	3.258	
	95% CI	-7.687, 3.442	6.108, 19.139	
	Estimated difference			-14.75
	95% CI for difference			-23.486, -6.007
	p-value			0.0013
	SMD (Hedges g)			-0.87
	95% CI for SMD			-1.386, -0.347
	p-value			0.0011

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	2.55	8.51	
	Standard error	2.056	2.508	
	95% CI	-1.537, 6.643	3.530, 13.493	
	Estimated difference			-5.96
	95% CI for difference			-12.405, 0.489
	p-value			0.0697
	SMD (Hedges g)			-0.37
	95% CI for SMD			-0.771, 0.028
	p-value			0.0684
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-4.33	7.57	
	Standard error	3.287	5.260	
	95% CI	-11.049, 2.385	-3.159, 18.301	
	Estimated difference			-11.90
	95% CI for difference			-24.533, 0.727
	p-value			0.0638
	SMD (Hedges g)			-0.68
	95% CI for SMD			-1.398, 0.041
	p-value			0.0646

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-0.35	8.10	
	Standard error	1.927	2.475	
	95% CI	-4.174, 3.469	3.196, 13.003	
	Estimated difference			-8.45
	95% CI for difference			-14.663, -2.241
	p-value			0.0081
	SMD (Hedges g)			-0.49
	95% CI for SMD			-0.850, -0.130
	p-value			0.0077
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-0.36	11.25	
	Standard error	2.250	2.971	
	95% CI	-4.837, 4.126	5.343, 17.166	
	Estimated difference			-11.61
	95% CI for difference			-19.033, -4.188
	p-value			0.0026
	SMD (Hedges g)			-0.67
	95% CI for SMD			-1.094, -0.237
	p-value			0.0024
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	0.55	2.74	
	Standard error	2.650	3.508	
	95% CI	-4.874, 5.976	-4.380, 9.862	
	Estimated difference			-2.19
	95% CI for difference			-11.129, 6.749
	p-value			0.6213
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.749, 0.446
	p-value			0.6196

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-1.10	10.78	
	Standard error	2.153	2.802	
	95% CI	-5.405, 3.212	5.188, 16.367	
	Estimated difference			-11.87
	95% CI for difference			-19.026, -4.721
	p-value			0.0015
	SMD (Hedges g)			-0.82
	95% CI for SMD			-1.319, -0.323
	p-value			0.0012
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	0.22	6.12	
	Standard error	3.113	4.210	
	95% CI	-6.025, 6.474	-2.321, 14.552	
	Estimated difference			-5.89
	95% CI for difference			-16.455, 4.675
	p-value			0.2686
	SMD (Hedges g)			-0.28
	95% CI for SMD			-0.773, 0.210
	p-value			0.2614

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-0.16	10.23	
	Standard error	1.877	2.541	
	95% CI	-3.884, 3.566	5.190, 15.263	
	Estimated difference			-10.39
	95% CI for difference			-16.647, -4.124
	p-value			0.0014
	SMD (Hedges g)			-0.63
	95% CI for SMD			-1.018, -0.250
	p-value			0.0012
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	0.83	10.16	
	Standard error	1.885	2.553	
	95% CI	-2.914, 4.573	5.097, 15.221	
	Estimated difference			-9.33
	95% CI for difference			-15.625, -3.035
	p-value			0.0041
	SMD (Hedges g)			-0.59
	95% CI for SMD			-0.984, -0.190
	p-value			0.0037

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	3.02	8.24	
	Standard error	3.586	5.589	
	95% CI	-5.586, 11.622	-5.040, 21.511	
	Estimated difference			-5.22
	95% CI for difference			-21.203, 10.768
	p-value			0.4630
	SMD (Hedges g)			-0.39
	95% CI for SMD			-1.378, 0.603
	p-value			0.4435
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-0.47	8.91	
	Standard error	1.994	2.570	
	95% CI	-4.425, 3.488	3.817, 14.003	
	Estimated difference			-9.38
	95% CI for difference			-15.832, -2.925
	p-value			0.0048
	SMD (Hedges g)			-0.54
	95% CI for SMD			-0.919, -0.169
	p-value			0.0045

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	4.26	6.64	
	Standard error	3.439	5.905	
	95% CI	-2.807, 11.325	-5.445, 18.715	
	Estimated difference			-2.38
	95% CI for difference			-16.355, 11.603
	p-value			0.7304
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.805, 0.556
	p-value			0.7197
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-1.95	8.05	
	Standard error	2.261	2.651	
	95% CI	-6.447, 2.553	2.783, 13.323	
	Estimated difference			-10.00
	95% CI for difference			-16.930, -3.071
	p-value			0.0052
	SMD (Hedges g)			-0.59
	95% CI for SMD			-1.011, -0.178
	p-value			0.0052

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	1.19	8.81	
	Standard error	2.103	2.830	
	95% CI	-2.997, 5.378	3.178, 14.435	
	Estimated difference			-7.62
	95% CI for difference			-14.632, -0.600
	p-value			0.0337
	SMD (Hedges g)			-0.46
	95% CI for SMD			-0.885, -0.038
	p-value			0.0328
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-3.79	8.76	
	Standard error	3.585	4.435	
	95% CI	-11.069, 3.481	-0.183, 17.703	
	Estimated difference			-12.55
	95% CI for difference			-24.131, -0.977
	p-value			0.0343
	SMD (Hedges g)			-0.67
	95% CI for SMD			-1.291, -0.051
	p-value			0.0339

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	1.91	1.36	
	Standard error	3.289	5.000	
	95% CI	-4.957, 8.782	-8.991, 11.708	
	Estimated difference			0.55
	95% CI for difference			-11.859, 12.966
	p-value			0.9271
	SMD (Hedges g)			0.04
	95% CI for SMD			-0.763, 0.838
	p-value			0.9267
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-2.57	10.47	
	Standard error	2.206	2.583	
	95% CI	-6.980, 1.847	5.314, 15.632	
	Estimated difference			-13.04
	95% CI for difference			-19.831, -6.247
	p-value			0.0003
	SMD (Hedges g)			-0.85
	95% CI for SMD			-1.306, -0.394
	p-value			0.0003

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	4.25	3.89	
	Standard error	4.817	8.106	
	95% CI	-5.719, 14.228	-12.741, 20.526	
	Estimated difference			0.36
	95% CI for difference			-18.937, 19.661
	p-value			0.9695
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.771, 0.802
	p-value			0.9688

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	5.81	-2.75	
	Standard error	2.272	3.440	
	95% CI	1.267, 10.357	-9.611, 4.119	
	Estimated difference			8.56
	95% CI for difference			0.329, 16.786
	p-value			0.0418
	SMD (Hedges g)			0.51
	95% CI for SMD			0.027, 1.002
	p-value			0.0384
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	2.18	-11.16	
	Standard error	2.698	3.345	
	95% CI	-3.255, 7.606	-17.876, -4.452	
	Estimated difference			13.34
	95% CI for difference			4.579, 22.099
	p-value			0.0036
	SMD (Hedges g)			0.78
	95% CI for SMD			0.268, 1.299
	p-value			0.0029

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	2.50	-5.51	
	Standard error	2.211	2.790	
	95% CI	-1.898, 6.905	-11.050, 0.038	
	Estimated difference			8.01
	95% CI for difference			0.916, 15.103
	p-value			0.0274
	SMD (Hedges g)			0.46
	95% CI for SMD			0.056, 0.858
	p-value			0.0256
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	3.63	-11.14	
	Standard error	2.618	4.267	
	95% CI	-1.719, 8.983	-19.822, -2.451	
	Estimated difference			14.77
	95% CI for difference			4.552, 24.985
	p-value			0.0060
	SMD (Hedges g)			1.05
	95% CI for SMD			0.307, 1.795
	p-value			0.0056

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	3.55	-5.83	
	Standard error	1.911	2.544	
	95% CI	-0.245, 7.342	-10.868, -0.784	
	Estimated difference			9.37
	95% CI for difference			3.065, 15.684
	p-value			0.0040
	SMD (Hedges g)			0.54
	95% CI for SMD			0.178, 0.900
	p-value			0.0034
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	5.00	-4.69	
	Standard error	2.216	3.011	
	95% CI	0.582, 9.414	-10.683, 1.296	
	Estimated difference			9.69
	95% CI for difference			2.174, 17.209
	p-value			0.0122
	SMD (Hedges g)			0.56
	95% CI for SMD			0.132, 0.982
	p-value			0.0102
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	1.00	-11.86	
	Standard error	2.773	3.906	
	95% CI	-4.646, 6.645	-19.756, -3.958	
	Estimated difference			12.86
	95% CI for difference			3.076, 22.637
	p-value			0.0114
	SMD (Hedges g)			0.83
	95% CI for SMD			0.203, 1.448
	p-value			0.0094

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	4.82	-7.09	
	Standard error	2.491	3.430	
	95% CI	-0.176, 9.808	-13.949, -0.235	
	Estimated difference			11.91
	95% CI for difference			3.093, 20.724
	p-value			0.0090
	SMD (Hedges g)			0.69
	95% CI for SMD			0.201, 1.187
	p-value			0.0058
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	3.95	-8.81	
	Standard error	2.509	3.533	
	95% CI	-1.090, 8.988	-15.887, -1.729	
	Estimated difference			12.76
	95% CI for difference			3.958, 21.555
	p-value			0.0053
	SMD (Hedges g)			0.74
	95% CI for SMD			0.238, 1.250
	p-value			0.0039

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	3.85	-5.78	
	Standard error	1.898	2.685	
	95% CI	0.077, 7.619	-11.105, -0.457	
	Estimated difference			9.63
	95% CI for difference			3.088, 16.170
	p-value			0.0043
	SMD (Hedges g)			0.57
	95% CI for SMD			0.188, 0.953
	p-value			0.0035
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	4.42	-6.68	
	Standard error	1.968	2.758	
	95% CI	0.502, 8.331	-12.152, -1.201	
	Estimated difference			11.09
	95% CI for difference			4.359, 17.828
	p-value			0.0015
	SMD (Hedges g)			0.66
	95% CI for SMD			0.260, 1.058
	p-value			0.0012

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	-5.91	-15.28	
	Standard error	3.472	5.460	
	95% CI	-13.376, 1.557	-26.915, -3.635	
	Estimated difference			9.37
	95% CI for difference			-4.481, 23.213
	p-value			0.1695
	SMD (Hedges g)			0.72
	95% CI for SMD			-0.299, 1.731
	p-value			0.1670
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	5.38	-5.14	
	Standard error	1.907	2.572	
	95% CI	1.595, 9.171	-10.245, -0.043	
	Estimated difference			10.53
	95% CI for difference			4.161, 16.893
	p-value			0.0014
	SMD (Hedges g)			0.63
	95% CI for SMD			0.249, 1.004
	p-value			0.0011

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	1.44	-13.73	
	Standard error	2.797	4.817	
	95% CI	-4.261, 7.136	-23.473, -3.988	
	Estimated difference			15.17
	95% CI for difference			3.887, 26.448
	p-value			0.0098
	SMD (Hedges g)			0.98
	95% CI for SMD			0.260, 1.695
	p-value			0.0076
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	4.55	-5.82	
	Standard error	2.188	2.666	
	95% CI	0.191, 8.907	-11.126, -0.517	
	Estimated difference			10.37
	95% CI for difference			3.504, 17.238
	p-value			0.0035
	SMD (Hedges g)			0.63
	95% CI for SMD			0.208, 1.044
	p-value			0.0033

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	3.64	-5.45	
	Standard error	2.198	3.085	
	95% CI	-0.736, 8.023	-11.587, 0.688	
	Estimated difference			9.09
	95% CI for difference			1.539, 16.647
	p-value			0.0189
	SMD (Hedges g)			0.52
	95% CI for SMD			0.093, 0.943
	p-value			0.0168
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	4.55	-9.09	
	Standard error	3.100	3.923	
	95% CI	-1.774, 10.873	-17.031, -1.149	
	Estimated difference			13.64
	95% CI for difference			3.500, 23.779
	p-value			0.0098
	SMD (Hedges g)			0.83
	95% CI for SMD			0.204, 1.464
	p-value			0.0094

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	2.80	-1.34	
	Standard error	3.226	5.313	
	95% CI	-3.943, 9.536	-12.296, 9.608	
	Estimated difference			4.14
	95% CI for difference			-8.834, 17.116
	p-value			0.5160
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.526, 1.082
	p-value			0.4981
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	5.27	-8.10	
	Standard error	2.200	2.652	
	95% CI	0.879, 9.664	-13.389, -2.811	
	Estimated difference			13.37
	95% CI for difference			6.491, 20.252
	p-value			0.0002
	SMD (Hedges g)			0.86
	95% CI for SMD			0.406, 1.319
	p-value			0.0002

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	3.06	-5.68	
	Standard error	5.348	8.758	
	95% CI	-8.054, 14.168	-23.679, 12.319	
	Estimated difference			8.74
	95% CI for difference			-12.622, 30.096
	p-value			0.4073
	SMD (Hedges g)			0.34
	95% CI for SMD			-0.448, 1.137
	p-value			0.3940

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	5.72	11.27	
	Standard error	2.682	4.023	
	95% CI	0.343, 11.104	3.220, 19.314	
	Estimated difference			-5.54
	95% CI for difference			-15.217, 4.131
	p-value			0.2561
	SMD (Hedges g)			-0.28
	95% CI for SMD			-0.766, 0.199
	p-value			0.2493
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	7.57	3.54	
	Standard error	3.278	3.872	
	95% CI	0.965, 14.170	-4.231, 11.302	
	Estimated difference			4.03
	95% CI for difference			-6.206, 14.270
	p-value			0.4327
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.297, 0.697
	p-value			0.4304

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	5.54	8.28	
	Standard error	2.642	3.262	
	95% CI	0.282, 10.801	1.803, 14.759	
	Estimated difference			-2.74
	95% CI for difference			-11.096, 5.616
	p-value			0.5163
	SMD (Hedges g)			-0.13
	95% CI for SMD			-0.528, 0.264
	p-value			0.5135
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	9.10	5.88	
	Standard error	3.263	5.557	
	95% CI	2.218, 15.986	-5.713, 17.477	
	Estimated difference			3.22
	95% CI for difference			-10.189, 16.628
	p-value			0.6212
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.521, 0.884
	p-value			0.6127

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	6.22	9.56	
	Standard error	2.041	2.714	
	95% CI	2.172, 10.275	4.181, 14.939	
	Estimated difference			-3.34
	95% CI for difference			-10.075, 3.403
	p-value			0.3285
	SMD (Hedges g)			-0.18
	95% CI for SMD			-0.535, 0.176
	p-value			0.3216
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	7.63	8.32	
	Standard error	2.599	3.494	
	95% CI	2.453, 12.813	1.366, 15.268	
	Estimated difference			-0.68
	95% CI for difference			-9.374, 8.005
	p-value			0.8758
	SMD (Hedges g)			-0.03
	95% CI for SMD			-0.451, 0.384
	p-value			0.8743
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	3.80	7.40	
	Standard error	3.504	4.669	
	95% CI	-3.364, 10.962	-2.085, 16.883	
	Estimated difference			-3.60
	95% CI for difference			-15.479, 8.279
	p-value			0.5416
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.785, 0.410
	p-value			0.5386

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	4.94	7.21	
	Standard error	2.865	4.132	
	95% CI	-0.814, 10.701	-1.059, 15.478	
	Estimated difference			-2.27
	95% CI for difference			-12.737, 8.205
	p-value			0.6663
	SMD (Hedges g)			-0.11
	95% CI for SMD			-0.591, 0.366
	p-value			0.6453
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	8.96	5.49	
	Standard error	3.102	4.272	
	95% CI	2.743, 15.187	-3.061, 14.043	
	Estimated difference			3.47
	95% CI for difference			-7.325, 14.273
	p-value			0.5220
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.324, 0.655
	p-value			0.5080

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	4.52	8.85	
	Standard error	2.075	2.913	
	95% CI	0.389, 8.641	3.068, 14.626	
	Estimated difference			-4.33
	95% CI for difference			-11.457, 2.793
	p-value			0.2305
	SMD (Hedges g)			-0.24
	95% CI for SMD			-0.612, 0.141
	p-value			0.2200
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	5.05	8.50	
	Standard error	2.149	2.993	
	95% CI	0.773, 9.326	2.553, 14.441	
	Estimated difference			-3.45
	95% CI for difference			-10.778, 3.882
	p-value			0.3525
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.578, 0.201
	p-value			0.3439

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	5.12	3.29	
	Standard error	7.396	11.374	
	95% CI	-12.278, 22.520	-23.063, 29.647	
	Estimated difference			1.83
	95% CI for difference			-29.612, 33.270
	p-value			0.8959
	SMD (Hedges g)			0.07
	95% CI for SMD			-0.914, 1.046
	p-value			0.8948
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	6.77	8.20	
	Standard error	2.193	2.898	
	95% CI	2.418, 11.128	2.459, 13.949	
	Estimated difference			-1.43
	95% CI for difference			-8.647, 5.785
	p-value			0.6949
	SMD (Hedges g)			-0.07
	95% CI for SMD			-0.443, 0.294
	p-value			0.6915

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	4.85	16.68	
	Standard error	3.265	6.137	
	95% CI	-1.802, 11.502	4.255, 29.106	
	Estimated difference			-11.83
	95% CI for difference			-25.916, 2.255
	p-value			0.0972
	SMD (Hedges g)			-0.63
	95% CI for SMD			-1.327, 0.064
	p-value			0.0753
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	6.97	4.53	
	Standard error	2.683	3.186	
	95% CI	1.616, 12.327	-1.818, 10.874	
	Estimated difference			2.44
	95% CI for difference			-5.864, 10.751
	p-value			0.5595
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.286, 0.530
	p-value			0.5589

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	4.64	7.40	
	Standard error	2.309	3.211	
	95% CI	0.040, 9.243	1.014, 13.788	
	Estimated difference			-2.76
	95% CI for difference			-10.651, 5.131
	p-value			0.4885
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.569, 0.268
	p-value			0.4818
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	9.89	9.30	
	Standard error	4.468	5.827	
	95% CI	0.707, 19.076	-2.531, 21.138	
	Estimated difference			0.59
	95% CI for difference			-14.411, 15.588
	p-value			0.9368
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.577, 0.626
	p-value			0.9362

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	1.76	25.67	
	Standard error	2.752	4.706	
	95% CI	-3.976, 7.488	16.042, 35.302	
	Estimated difference			-23.92
	95% CI for difference			-35.118, -12.713
	p-value			0.0002
	SMD (Hedges g)			-1.85
	95% CI for SMD			-2.817, -0.891
	p-value			0.0002
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	7.88	1.65	
	Standard error	2.598	3.116	
	95% CI	2.683, 13.077	-4.572, 7.869	
	Estimated difference			6.23
	95% CI for difference			-1.873, 14.336
	p-value			0.1295
	SMD (Hedges g)			0.34
	95% CI for SMD			-0.098, 0.780
	p-value			0.1282

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	8.88	16.24	
	Standard error	5.795	10.822	
	95% CI	-3.537, 21.288	-6.343, 38.824	
	Estimated difference			-7.37
	95% CI for difference			-33.143, 18.412
	p-value			0.5565
	SMD (Hedges g)			-0.26
	95% CI for SMD			-1.045, 0.534
	p-value			0.5260

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	6.42	-0.64	
	Standard error	2.008	3.041	
	95% CI	2.417, 10.425	-6.688, 5.415	
	Estimated difference			7.06
	95% CI for difference			-0.244, 14.358
	p-value			0.0579
	SMD (Hedges g)			0.48
	95% CI for SMD			-0.006, 0.967
	p-value			0.0529
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	0.57	-3.75	
	Standard error	1.799	2.088	
	95% CI	-3.057, 4.188	-7.938, 0.444	
	Estimated difference			4.31
	95% CI for difference			-1.225, 9.850
	p-value			0.1240
	SMD (Hedges g)			0.39
	95% CI for SMD			-0.108, 0.893
	p-value			0.1239

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	3.71	-1.46	
	Standard error	1.817	2.258	
	95% CI	0.098, 7.312	-5.938, 3.012	
	Estimated difference			5.17
	95% CI for difference			-0.593, 10.929
	p-value			0.0782
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.038, 0.761
	p-value			0.0760
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	3.03	-3.79	
	Standard error	1.440	2.425	
	95% CI	0.093, 5.976	-8.714, 1.133	
	Estimated difference			6.83
	95% CI for difference			1.086, 12.565
	p-value			0.0212
	SMD (Hedges g)			0.87
	95% CI for SMD			0.143, 1.605
	p-value			0.0191

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	3.06	-2.39	
	Standard error	1.462	1.927	
	95% CI	0.166, 5.955	-6.199, 1.423	
	Estimated difference			5.45
	95% CI for difference			0.660, 10.235
	p-value			0.0260
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			0.053, 0.770
	p-value			0.0245
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	3.80	-2.42	
	Standard error	1.859	2.443	
	95% CI	0.110, 7.495	-7.271, 2.427	
	Estimated difference			6.22
	95% CI for difference			0.131, 12.317
	p-value			0.0454
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			0.010, 0.854
	p-value			0.0447
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	4.52	-1.38	
	Standard error	1.720	2.540	
	95% CI	1.014, 8.031	-6.518, 3.763	
	Estimated difference			5.90
	95% CI for difference			-0.447, 12.247
	p-value			0.0675
	SMD (Hedges g)			0.60
	95% CI for SMD			-0.013, 1.207
	p-value			0.0551

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	5.70	-1.66	
	Standard error	2.258	2.925	
	95% CI	1.190, 10.207	-7.490, 4.166	
	Estimated difference			7.36
	95% CI for difference			-0.034, 14.755
	p-value			0.0510
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			0.001, 0.971
	p-value			0.0496
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	1.61	-1.06	
	Standard error	1.562	2.226	
	95% CI	-1.523, 4.753	-5.524, 3.395	
	Estimated difference			2.68
	95% CI for difference			-2.871, 8.231
	p-value			0.3374
	SMD (Hedges g)			0.25
	95% CI for SMD			-0.241, 0.741
	p-value			0.3187

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	2.83	-2.77	
	Standard error	1.487	2.006	
	95% CI	-0.120, 5.775	-6.742, 1.198	
	Estimated difference			5.60
	95% CI for difference			0.655, 10.545
	p-value			0.0268
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			0.052, 0.811
	p-value			0.0257
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	3.08	-2.29	
	Standard error	1.521	2.047	
	95% CI	0.064, 6.096	-6.346, 1.761	
	Estimated difference			5.37
	95% CI for difference			0.313, 10.432
	p-value			0.0376
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			0.027, 0.813
	p-value			0.0361

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	-1.59	-5.41	
	Standard error	2.394	3.904	
	95% CI	-6.735, 3.562	-13.759, 2.937	
	Estimated difference			3.82
	95% CI for difference			-6.035, 13.685
	p-value			0.4199
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			-0.574, 1.410
	p-value			0.4086
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	4.83	-0.97	
	Standard error	1.536	2.016	
	95% CI	1.785, 7.872	-4.956, 3.025	
	Estimated difference			5.79
	95% CI for difference			0.776, 10.812
	p-value			0.0240
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			0.060, 0.806
	p-value			0.0229

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	8.74	-0.77	
	Standard error	3.044	5.160	
	95% CI	2.566, 14.908	-11.164, 9.626	
	Estimated difference			9.51
	95% CI for difference			-2.593, 21.604
	p-value			0.1204
	SMD (Hedges g)			0.57
	95% CI for SMD			-0.127, 1.259
	p-value			0.1094
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	2.92	-1.67	
	Standard error	1.466	1.783	
	95% CI	-0.001, 5.843	-5.222, 1.874	
	Estimated difference			4.60
	95% CI for difference			-0.020, 9.211
	p-value			0.0510
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			0.002, 0.826
	p-value			0.0488

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	2.52	-3.07	
	Standard error	1.685	2.328	
	95% CI	-0.824, 5.871	-7.688, 1.553	
	Estimated difference			5.59
	95% CI for difference			-0.119, 11.301
	p-value			0.0549
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			-0.004, 0.841
	p-value			0.0524
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	8.15	0.46	
	Standard error	1.886	2.246	
	95% CI	4.335, 11.972	-4.071, 4.986	
	Estimated difference			7.70
	95% CI for difference			1.759, 13.633
	p-value			0.0123
	SMD (Hedges g)			0.80
	95% CI for SMD			0.169, 1.424
	p-value			0.0128

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	0.94	-4.63	
	Standard error	2.267	3.890	
	95% CI	-3.754, 5.625	-12.568, 3.313	
	Estimated difference			5.56
	95% CI for difference			-3.782, 14.908
	p-value			0.2332
	SMD (Hedges g)			0.52
	95% CI for SMD			-0.292, 1.337
	p-value			0.2083
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	2.44	-1.62	
	Standard error	1.337	1.618	
	95% CI	-0.227, 5.105	-4.842, 1.607	
	Estimated difference			4.06
	95% CI for difference			-0.134, 8.247
	p-value			0.0576
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			-0.012, 0.871
	p-value			0.0563

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	9.68	0.36	
	Standard error	4.539	7.307	
	95% CI	0.348, 19.002	-14.523, 15.241	
	Estimated difference			9.32
	95% CI for difference			-8.276, 26.908
	p-value			0.2882
	SMD (Hedges g)			0.44
	95% CI for SMD			-0.360, 1.231
	p-value			0.2835

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-0.21	1.65	
	Standard error	1.688	2.539	
	95% CI	-3.593, 3.175	-3.430, 6.731	
	Estimated difference			-1.86
	95% CI for difference			-7.969, 4.251
	p-value			0.5447
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.632, 0.330
	p-value			0.5382
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	3.58	-2.54	
	Standard error	2.258	2.686	
	95% CI	-0.949, 8.113	-7.917, 2.829	
	Estimated difference			6.13
	95% CI for difference			-0.905, 13.158
	p-value			0.0864
	SMD (Hedges g)			0.44
	95% CI for SMD			-0.063, 0.941
	p-value			0.0862

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	0.70	-2.00	
	Standard error	1.675	2.099	
	95% CI	-2.631, 4.038	-6.171, 2.176	
	Estimated difference			2.70
	95% CI for difference			-2.649, 8.051
	p-value			0.3182
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.193, 0.601
	p-value			0.3137
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	5.13	5.58	
	Standard error	17.212	20.158	
	95% CI	-213.569, 223.824	-250.556, 261.714	
	Estimated difference			-0.45
	95% CI for difference			-356.033, 355.131
	p-value			0.9897
	SMD (Hedges g)			-0.01
	95% CI for SMD			-0.706, 0.696
	p-value			0.9882

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	2.04	-0.19	
	Standard error	1.392	1.865	
	95% CI	-0.723, 4.802	-3.888, 3.510	
	Estimated difference			2.23
	95% CI for difference			-2.388, 6.846
	p-value			0.3405
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.180, 0.531
	p-value			0.3330
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	3.63	-0.63	
	Standard error	1.684	2.214	
	95% CI	0.276, 6.979	-5.037, 3.768	
	Estimated difference			4.26
	95% CI for difference			-1.270, 9.793
	p-value			0.1293
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.093, 0.747
	p-value			0.1274
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	-1.56	2.11	
	Standard error	2.452	3.736	
	95% CI	-6.621, 3.502	-5.570, 9.794	
	Estimated difference			-3.67
	95% CI for difference			-12.866, 5.522
	p-value			0.4190
	SMD (Hedges g)			-0.26
	95% CI for SMD			-0.856, 0.342
	p-value			0.4009

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	1.28	-1.71	
	Standard error	1.791	2.363	
	95% CI	-2.308, 4.864	-6.429, 3.009	
	Estimated difference			2.99
	95% CI for difference			-2.952, 8.928
	p-value			0.3186
	SMD (Hedges g)			0.25
	95% CI for SMD			-0.233, 0.727
	p-value			0.3136
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	2.45	1.14	
	Standard error	2.133	2.930	
	95% CI	-1.833, 6.737	-4.724, 7.013	
	Estimated difference			1.31
	95% CI for difference			-5.983, 8.599
	p-value			0.7205
	SMD (Hedges g)			0.09
	95% CI for SMD			-0.399, 0.580
	p-value			0.7164

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	1.05	-1.58	
	Standard error	1.417	1.972	
	95% CI	-1.762, 3.867	-5.492, 2.329	
	Estimated difference			2.63
	95% CI for difference			-2.184, 7.452
	p-value			0.2807
	SMD (Hedges g)			0.21
	95% CI for SMD			-0.166, 0.586
	p-value			0.2727
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	1.71	-1.11	
	Standard error	1.470	2.038	
	95% CI	-1.212, 4.629	-5.153, 2.937	
	Estimated difference			2.82
	95% CI for difference			-2.174, 7.807
	p-value			0.2654
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.165, 0.615
	p-value			0.2579

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	-8.22	1.09	
	Standard error	2.637	4.677	
	95% CI	-14.066, -2.375	-9.164, 11.350	
	Estimated difference			-9.31
	95% CI for difference			-21.122, 2.496
	p-value			0.1106
	SMD (Hedges g)			-0.89
	95% CI for SMD			-1.928, 0.140
	p-value			0.0902
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	3.30	-0.53	
	Standard error	1.463	1.899	
	95% CI	0.396, 6.201	-4.299, 3.229	
	Estimated difference			3.83
	95% CI for difference			-0.917, 8.583
	p-value			0.1126
	SMD (Hedges g)			0.30
	95% CI for SMD			-0.069, 0.673
	p-value			0.1102

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	2.94	5.62	
	Standard error	2.807	4.796	
	95% CI	-2.792, 8.678	-4.100, 15.341	
	Estimated difference			-2.68
	95% CI for difference			-14.012, 8.658
	p-value			0.6345
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.854, 0.509
	p-value			0.6200
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	2.30	-1.52	
	Standard error	2.036	2.559	
	95% CI	-1.770, 6.363	-6.626, 3.585	
	Estimated difference			3.82
	95% CI for difference			-2.719, 10.353
	p-value			0.2479
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.165, 0.653
	p-value			0.2427

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	1.76	-2.79	
	Standard error	1.680	2.376	
	95% CI	-1.581, 5.109	-7.517, 1.937	
	Estimated difference			4.55
	95% CI for difference			-1.237, 10.344
	p-value			0.1215
	SMD (Hedges g)			0.34
	95% CI for SMD			-0.082, 0.760
	p-value			0.1150
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	0.71	4.17	
	Standard error	2.086	2.621	
	95% CI	-3.601, 5.015	-1.211, 9.547	
	Estimated difference			-3.46
	95% CI for difference			-10.380, 3.459
	p-value			0.3133
	SMD (Hedges g)			-0.32
	95% CI for SMD			-0.921, 0.290
	p-value			0.3074

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	4.35	-1.26	
	Standard error	1.786	2.129	
	95% CI	0.792, 7.914	-5.507, 2.984	
	Estimated difference			5.61
	95% CI for difference			0.066, 11.162
	p-value			0.0474
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			0.006, 0.890
	p-value			0.0467

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	2.03	7.36	
	Standard error	4.611	7.966	
	95% CI	-7.662, 11.716	-9.094, 23.811	
	Estimated difference			-5.33
	95% CI for difference			-24.594, 13.932
	p-value			0.5718
	SMD (Hedges g)			-0.24
	95% CI for SMD			-1.029, 0.550
	p-value			0.5523

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	9.26	-2.60	
	Standard error	2.661	4.027	
	95% CI	3.887, 14.628	-10.698, 5.503	
	Estimated difference			11.86
	95% CI for difference			2.109, 21.602
	p-value			0.0182
	SMD (Hedges g)			0.61
	95% CI for SMD			0.119, 1.100
	p-value			0.0149
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-1.45	-8.70	
	Standard error	2.854	3.583	
	95% CI	-7.204, 4.298	-15.895, -1.496	
	Estimated difference			7.24
	95% CI for difference			-2.107, 16.593
	p-value			0.1259
	SMD (Hedges g)			0.40
	95% CI for SMD			-0.101, 0.900
	p-value			0.1179

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	3.35	-3.76	
	Standard error	2.240	2.861	
	95% CI	-1.112, 7.820	-9.451, 1.932	
	Estimated difference			7.11
	95% CI for difference			-0.135, 14.362
	p-value			0.0543
	SMD (Hedges g)			0.40
	95% CI for SMD			-0.002, 0.798
	p-value			0.0510
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	9.45	-12.63	
	Standard error	27.810	51.268	
	95% CI	-343.911, 362.816	-664.057, 638.793	
	Estimated difference			22.08
	95% CI for difference			-729.016, 773.184
	p-value			0.7724
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.560, 0.844
	p-value			0.6913

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	5.35	-5.89	
	Standard error	2.062	2.781	
	95% CI	1.250, 9.458	-11.409, -0.364	
	Estimated difference			11.24
	95% CI for difference			4.344, 18.137
	p-value			0.0017
	SMD (Hedges g)			0.60
	95% CI for SMD			0.233, 0.958
	p-value			0.0013
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	7.17	-7.48	
	Standard error	2.608	3.519	
	95% CI	1.952, 12.395	-14.512, -0.447	
	Estimated difference			14.65
	95% CI for difference			5.842, 23.463
	p-value			0.0015
	SMD (Hedges g)			0.72
	95% CI for SMD			0.287, 1.148
	p-value			0.0011
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	0.83	-1.23	
	Standard error	2.846	4.266	
	95% CI	-4.973, 6.625	-9.858, 7.401	
	Estimated difference			2.05
	95% CI for difference			-8.358, 12.466
	p-value			0.6916
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.472, 0.722
	p-value			0.6822

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	4.25	-9.81	
	Standard error	2.936	3.962	
	95% CI	-1.666, 10.160	-17.760, -1.866	
	Estimated difference			14.06
	95% CI for difference			3.939, 24.181
	p-value			0.0074
	SMD (Hedges g)			0.70
	95% CI for SMD			0.209, 1.194
	p-value			0.0053
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	5.37	-2.65	
	Standard error	2.696	3.802	
	95% CI	-0.067, 10.807	-10.299, 5.007	
	Estimated difference			8.02
	95% CI for difference			-1.439, 17.472
	p-value			0.0946
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			-0.060, 0.930
	p-value			0.0849

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	3.56	-5.39	
	Standard error	1.959	2.764	
	95% CI	-0.342, 7.458	-10.876, 0.101	
	Estimated difference			8.95
	95% CI for difference			2.183, 15.708
	p-value			0.0101
	SMD (Hedges g)			0.51
	95% CI for SMD			0.133, 0.895
	p-value			0.0082
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	4.28	-4.24	
	Standard error	2.050	2.875	
	95% CI	0.191, 8.363	-9.955, 1.476	
	Estimated difference			8.52
	95% CI for difference			1.473, 15.560
	p-value			0.0184
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			0.091, 0.880
	p-value			0.0158

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	6.43	-3.89	
	Standard error	2.035	2.748	
	95% CI	2.371, 10.484	-9.351, 1.578	
	Estimated difference			10.31
	95% CI for difference			3.482, 17.146
	p-value			0.0036
	SMD (Hedges g)			0.57
	95% CI for SMD			0.198, 0.951
	p-value			0.0027

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	4.63	-3.94	
	Standard error	3.249	6.432	
	95% CI	-2.109, 11.361	-17.076, 9.188	
	Estimated difference			8.57
	95% CI for difference			-6.274, 23.414
	p-value			0.2472
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			-0.238, 1.138
	p-value			0.1998
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	5.02	-4.36	
	Standard error	2.251	2.742	
	95% CI	0.516, 9.524	-9.843, 1.114	
	Estimated difference			9.38
	95% CI for difference			2.293, 16.475
	p-value			0.0103
	SMD (Hedges g)			0.55
	95% CI for SMD			0.135, 0.966
	p-value			0.0094

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	4.14	-7.23	
	Standard error	2.276	3.247	
	95% CI	-0.403, 8.693	-13.712, -0.753	
	Estimated difference			11.38
	95% CI for difference			3.460, 19.295
	p-value			0.0055
	SMD (Hedges g)			0.62
	95% CI for SMD			0.194, 1.050
	p-value			0.0044
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	6.40	-1.67	
	Standard error	4.006	5.092	
	95% CI	-1.909, 14.699	-12.104, 8.769	
	Estimated difference			8.06
	95% CI for difference			-5.461, 21.586
	p-value			0.2312
	SMD (Hedges g)			0.38
	95% CI for SMD			-0.227, 0.988
	p-value			0.2197

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	-3.18	-5.47	
	Standard error	4.712	7.515	
	95% CI	-12.935, 6.565	-20.924, 9.985	
	Estimated difference			2.28
	95% CI for difference			-16.018, 20.586
	p-value			0.7992
	SMD (Hedges g)			0.11
	95% CI for SMD			-0.694, 0.907
	p-value			0.7947
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	6.61	-4.85	
	Standard error	2.160	2.626	
	95% CI	2.264, 10.954	-10.121, 0.424	
	Estimated difference			11.46
	95% CI for difference			4.580, 18.335
	p-value			0.0016
	SMD (Hedges g)			0.75
	95% CI for SMD			0.298, 1.201
	p-value			0.0011

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-3.75	-0.13	
	Standard error	3.082	4.700	
	95% CI	-9.929, 2.427	-9.523, 9.268	
	Estimated difference			-3.62
	95% CI for difference			-14.888, 7.642
	p-value			0.5224
	SMD (Hedges g)			-0.16
	95% CI for SMD			-0.641, 0.321
	p-value			0.5135
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-0.37	-8.55	
	Standard error	3.394	4.023	
	95% CI	-7.196, 6.455	-16.607, -0.487	
	Estimated difference			8.18
	95% CI for difference			-2.516, 18.869
	p-value			0.1310
	SMD (Hedges g)			0.39
	95% CI for SMD			-0.110, 0.891
	p-value			0.1260

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	-0.46	-3.79	
	Standard error	2.522	3.178	
	95% CI	-5.485, 4.563	-10.109, 2.524	
	Estimated difference			3.33
	95% CI for difference			-4.792, 11.454
	p-value			0.4171
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.230, 0.563
	p-value			0.4102
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-6.54	-3.62	
	Standard error	4.260	7.315	
	95% CI	-15.284, 2.214	-18.554, 11.305	
	Estimated difference			-2.91
	95% CI for difference			-20.385, 14.564
	p-value			0.7360
	SMD (Hedges g)			-0.13
	95% CI for SMD			-0.827, 0.576
	p-value			0.7264

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	-2.84	-3.85	
	Standard error	2.339	3.097	
	95% CI	-7.475, 1.805	-9.988, 2.282	
	Estimated difference			1.02
	95% CI for difference			-6.718, 8.753
	p-value			0.7948
	SMD (Hedges g)			0.05
	95% CI for SMD			-0.307, 0.403
	p-value			0.7912
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	-2.87	-18.13	
	Standard error	1266.327	5886.457	
	95% CI	-16093.086, 16087.340	-74812.660, 74776.391	
	Estimated difference			15.26
	95% CI for difference			-78805.822, 78836.346
	p-value			0.9984
	SMD (Hedges g)			0.00
	95% CI for SMD			-1.324, 1.329
	p-value			0.9971

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-1.67	-10.01	
	Standard error	2.771	3.777	
	95% CI	-7.193, 3.854	-17.532, -2.494	
	Estimated difference			8.34
	95% CI for difference			-1.098, 17.785
	p-value			0.0824
	SMD (Hedges g)			0.38
	95% CI for SMD			-0.038, 0.804
	p-value			0.0746
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	-1.39	4.07	
	Standard error	3.852	5.002	
	95% CI	-9.203, 6.431	-6.034, 14.171	
	Estimated difference			-5.45
	95% CI for difference			-18.226, 7.316
	p-value			0.3929
	SMD (Hedges g)			-0.26
	95% CI for SMD			-0.860, 0.338
	p-value			0.3925

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	2.86	-7.00	
	Standard error	3.169	4.408	
	95% CI	-3.489, 9.208	-15.802, 1.810	
	Estimated difference			9.86
	95% CI for difference			-1.292, 21.002
	p-value			0.0821
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			-0.035, 0.934
	p-value			0.0689
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-7.41	-1.97	
	Standard error	3.123	4.224	
	95% CI	-13.688, -1.134	-10.440, 6.491	
	Estimated difference			-5.44
	95% CI for difference			-15.982, 5.109
	p-value			0.3058
	SMD (Hedges g)			-0.26
	95% CI for SMD			-0.750, 0.232
	p-value			0.3011

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	-1.13	-3.90	
	Standard error	2.295	3.232	
	95% CI	-5.685, 3.427	-10.309, 2.501	
	Estimated difference			2.77
	95% CI for difference			-5.131, 10.680
	p-value			0.4880
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.239, 0.512
	p-value			0.4771
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	-0.49	-3.54	
	Standard error	2.400	3.340	
	95% CI	-5.259, 4.277	-10.165, 3.088	
	Estimated difference			3.05
	95% CI for difference			-5.148, 11.243
	p-value			0.4623
	SMD (Hedges g)			0.15
	95% CI for SMD			-0.240, 0.538
	p-value			0.4533

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	-13.37	-4.39	
	Standard error	4.373	6.554	
	95% CI	-22.831, -3.914	-18.498, 9.716	
	Estimated difference			-8.98
	95% CI for difference			-26.326, 8.363
	p-value			0.2839
	SMD (Hedges g)			-0.55
	95% CI for SMD			-1.555, 0.447
	p-value			0.2780
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-0.69	-4.19	
	Standard error	2.541	3.363	
	95% CI	-5.736, 4.355	-10.860, 2.474	
	Estimated difference			3.50
	95% CI for difference			-4.887, 11.893
	p-value			0.4095
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.211, 0.527
	p-value			0.4026

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	-4.65	3.99	
	Standard error	4.679	8.639	
	95% CI	-14.237, 4.939	-13.556, 21.534	
	Estimated difference			-8.64
	95% CI for difference			-28.700, 11.423
	p-value			0.3874
	SMD (Hedges g)			-0.32
	95% CI for SMD			-1.008, 0.360
	p-value			0.3532
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-1.04	-6.84	
	Standard error	2.682	3.202	
	95% CI	-6.387, 4.305	-13.208, -0.463	
	Estimated difference			5.79
	95% CI for difference			-2.566, 14.155
	p-value			0.1715
	SMD (Hedges g)			0.29
	95% CI for SMD			-0.122, 0.698
	p-value			0.1685

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	-3.87	-1.36	
	Standard error	2.254	3.173	
	95% CI	-8.370, 0.621	-7.681, 4.956	
	Estimated difference			-2.51
	95% CI for difference			-10.307, 5.283
	p-value			0.5229
	SMD (Hedges g)			-0.14
	95% CI for SMD			-0.558, 0.279
	p-value			0.5139
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	2.29	-9.94	
	Standard error	5.191	6.481	
	95% CI	-8.303, 12.882	-23.067, 3.188	
	Estimated difference			12.23
	95% CI for difference			-4.746, 29.204
	p-value			0.1524
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			-0.161, 1.060
	p-value			0.1487

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	-0.33	7.53	
	Standard error	4.965	8.389	
	95% CI	-10.647, 9.991	-9.668, 24.723	
	Estimated difference			-7.86
	95% CI for difference			-28.019, 12.308
	p-value			0.4306
	SMD (Hedges g)			-0.34
	95% CI for SMD			-1.145, 0.467
	p-value			0.4096
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-0.60	-6.91	
	Standard error	2.736	3.261	
	95% CI	-6.073, 4.868	-13.420, -0.395	
	Estimated difference			6.30
	95% CI for difference			-2.281, 14.891
	p-value			0.1473
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.111, 0.768
	p-value			0.1425

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	-8.55	-2.61	
	Standard error	5.822	12.763	
	95% CI	-20.802, 3.711	-28.910, 23.699	
	Estimated difference			-5.94
	95% CI for difference			-35.302, 23.421
	p-value			0.6804
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.980, 0.597
	p-value			0.6345

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	0.29	1.13	
	Standard error	2.207	3.478	
	95% CI	-4.174, 4.758	-5.881, 8.139	
	Estimated difference			-0.84
	95% CI for difference			-9.176, 7.503
	p-value			0.8405
	SMD (Hedges g)			-0.05
	95% CI for SMD			-0.531, 0.429
	p-value			0.8349
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	5.28	-3.10	
	Standard error	2.829	3.489	
	95% CI	-0.404, 10.955	-10.083, 3.881	
	Estimated difference			8.38
	95% CI for difference			-0.650, 17.403
	p-value			0.0683
	SMD (Hedges g)			0.47
	95% CI for SMD			-0.032, 0.973
	p-value			0.0666

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	1.10	3.18	
	Standard error	2.111	2.716	
	95% CI	-3.109, 5.301	-2.220, 8.582	
	Estimated difference			-2.08
	95% CI for difference			-8.934, 4.765
	p-value			0.5465
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.520, 0.273
	p-value			0.5417
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	4.13	-13.43	
	Standard error	3.713	6.897	
	95% CI	-3.701, 11.952	-28.052, 1.185	
	Estimated difference			17.56
	95% CI for difference			0.336, 34.781
	p-value			0.0461
	SMD (Hedges g)			0.84
	95% CI for SMD			0.115, 1.574
	p-value			0.0232

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	1.22	-0.33	
	Standard error	1.771	2.423	
	95% CI	-2.302, 4.738	-5.134, 4.481	
	Estimated difference			1.54
	95% CI for difference			-4.418, 7.507
	p-value			0.6083
	SMD (Hedges g)			0.09
	95% CI for SMD			-0.260, 0.450
	p-value			0.6011
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	3.36	-2.61	
	Standard error	2.364	3.138	
	95% CI	-1.342, 8.071	-8.853, 3.633	
	Estimated difference			5.97
	95% CI for difference			-1.860, 13.809
	p-value			0.1331
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.095, 0.745
	p-value			0.1293
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	0.44	1.33	
	Standard error	2.270	3.337	
	95% CI	-4.186, 5.069	-5.444, 8.099	
	Estimated difference			-0.89
	95% CI for difference			-9.118, 7.346
	p-value			0.8282
	SMD (Hedges g)			-0.07
	95% CI for SMD			-0.665, 0.528
	p-value			0.8230

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	3.71	-3.34	
	Standard error	2.441	3.411	
	95% CI	-1.185, 8.603	-10.163, 3.474	
	Estimated difference			7.05
	95% CI for difference			-1.345, 15.453
	p-value			0.0982
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			-0.067, 0.900
	p-value			0.0912
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	1.05	1.95	
	Standard error	2.600	3.470	
	95% CI	-4.161, 6.267	-4.992, 8.895	
	Estimated difference			-0.90
	95% CI for difference			-9.571, 7.774
	p-value			0.8364
	SMD (Hedges g)			-0.05
	95% CI for SMD			-0.541, 0.437
	p-value			0.8359

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	1.38	-0.66	
	Standard error	1.805	2.596	
	95% CI	-2.206, 4.969	-5.806, 4.493	
	Estimated difference			2.04
	95% CI for difference			-4.247, 8.323
	p-value			0.5213
	SMD (Hedges g)			0.13
	95% CI for SMD			-0.249, 0.501
	p-value			0.5104
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	1.43	-0.40	
	Standard error	1.874	2.679	
	95% CI	-2.297, 5.158	-5.714, 4.923	
	Estimated difference			1.83
	95% CI for difference			-4.674, 8.326
	p-value			0.5782
	SMD (Hedges g)			0.11
	95% CI for SMD			-0.276, 0.502
	p-value			0.5691

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	2.77	-0.34	
	Standard error	2.080	2.801	
	95% CI	-1.362, 6.904	-5.896, 5.220	
	Estimated difference			3.11
	95% CI for difference			-3.822, 10.039
	p-value			0.3754
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.200, 0.539
	p-value			0.3679

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	7.47	8.87	
	Standard error	4.842	8.871	
	95% CI	-2.510, 17.458	-9.233, 26.964	
	Estimated difference			-1.39
	95% CI for difference			-22.107, 19.325
	p-value			0.8918
	SMD (Hedges g)			-0.05
	95% CI for SMD			-0.731, 0.630
	p-value			0.8841
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-0.60	-1.46	
	Standard error	1.834	2.264	
	95% CI	-4.259, 3.054	-5.965, 3.048	
	Estimated difference			0.86
	95% CI for difference			-4.961, 6.673
	p-value			0.7702
	SMD (Hedges g)			0.06
	95% CI for SMD			-0.346, 0.469
	p-value			0.7684

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	2.40	-0.34	
	Standard error	1.812	2.539	
	95% CI	-1.214, 6.004	-5.394, 4.709	
	Estimated difference			2.74
	95% CI for difference			-3.477, 8.951
	p-value			0.3833
	SMD (Hedges g)			0.19
	95% CI for SMD			-0.230, 0.608
	p-value			0.3757
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	1.57	0.55	
	Standard error	5.110	6.989	
	95% CI	-9.180, 12.311	-13.905, 15.008	
	Estimated difference			1.01
	95% CI for difference			-17.077, 19.106
	p-value			0.9083
	SMD (Hedges g)			0.04
	95% CI for SMD			-0.566, 0.638
	p-value			0.9063

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	3.32	1.41	
	Standard error	3.809	6.343	
	95% CI	-4.600, 11.247	-11.599, 14.422	
	Estimated difference			1.91
	95% CI for difference			-13.324, 17.147
	p-value			0.7983
	SMD (Hedges g)			0.11
	95% CI for SMD			-0.693, 0.909
	p-value			0.7911
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-3.73	-4.22	
	Standard error	2.076	2.440	
	95% CI	-7.863, 0.413	-9.072, 0.641	
	Estimated difference			0.49
	95% CI for difference			-5.895, 6.876
	p-value			0.8789
	SMD (Hedges g)			0.03
	95% CI for SMD			-0.402, 0.470
	p-value			0.8790

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	24	
	Adjusted mean	-4.75	-3.23	
	Standard error	2.156	3.297	
	95% CI	-9.054, -0.446	-9.806, 3.337	
	Estimated difference			-1.52
	95% CI for difference			-9.378, 6.347
	p-value			0.7018
	SMD (Hedges g)			-0.10
	95% CI for SMD			-0.583, 0.390
	p-value			0.6977
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	-2.07	-8.46	
	Standard error	2.751	3.244	
	95% CI	-7.588, 3.443	-14.937, -1.973	
	Estimated difference			6.38
	95% CI for difference			-2.261, 15.027
	p-value			0.1449
	SMD (Hedges g)			0.38
	95% CI for SMD			-0.123, 0.877
	p-value			0.1392

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	42	
	Adjusted mean	-1.11	-5.03	
	Standard error	2.173	2.701	
	95% CI	-5.433, 3.205	-10.392, 0.324	
	Estimated difference			3.92
	95% CI for difference			-2.995, 10.835
	p-value			0.2633
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.169, 0.630
	p-value			0.2587
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-8.93	-11.53	
	Standard error	1.990	3.668	
	95% CI	-13.028, -4.829	-19.043, -4.007	
	Estimated difference			2.60
	95% CI for difference			-6.023, 11.216
	p-value			0.5418
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.470, 0.937
	p-value			0.5149

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	50	
	Adjusted mean	-4.21	-6.85	
	Standard error	1.870	2.463	
	95% CI	-7.918, -0.508	-11.719, -1.971	
	Estimated difference			2.63
	95% CI for difference			-3.529, 8.794
	p-value			0.3994
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.201, 0.514
	p-value			0.3917
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	35	
	Adjusted mean	-7.13	-4.42	
	Standard error	2.001	2.714	
	95% CI	-11.111, -3.148	-9.817, 0.971	
	Estimated difference			-2.71
	95% CI for difference			-9.510, 4.097
	p-value			0.4312
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.595, 0.248
	p-value			0.4201
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	3.70	-10.52	
	Standard error	2.956	4.026	
	95% CI	-2.284, 9.687	-18.617, -2.415	
	Estimated difference			14.22
	95% CI for difference			4.139, 24.297
	p-value			0.0068
	SMD (Hedges g)			0.87
	95% CI for SMD			0.244, 1.495
	p-value			0.0064

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	-5.19	-8.07	
	Standard error	2.498	3.284	
	95% CI	-10.187, -0.200	-14.617, -1.515	
	Estimated difference			2.87
	95% CI for difference			-5.584, 11.328
	p-value			0.5001
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.309, 0.649
	p-value			0.4857
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	25	
	Adjusted mean	-2.11	-2.50	
	Standard error	2.417	3.363	
	95% CI	-6.948, 2.732	-9.225, 4.223	
	Estimated difference			0.39
	95% CI for difference			-7.899, 8.685
	p-value			0.9247
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.471, 0.519
	p-value			0.9238

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	43	
	Adjusted mean	-4.61	-7.43	
	Standard error	1.940	2.680	
	95% CI	-8.462, -0.766	-12.737, -2.122	
	Estimated difference			2.82
	95% CI for difference			-3.767, 9.397
	p-value			0.3986
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.213, 0.544
	p-value			0.3910
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	40	
	Adjusted mean	-4.39	-7.11	
	Standard error	1.943	2.680	
	95% CI	-8.244, -0.528	-12.425, -1.800	
	Estimated difference			2.73
	95% CI for difference			-3.858, 9.312
	p-value			0.4135
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.226, 0.558
	p-value			0.4067

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	7.20	-7.24	
	Standard error	138.774	237.913	
	95% CI	-1756.101, 1770.492	-3030.209, 3015.737	
	Estimated difference			14.43
	95% CI for difference			-3232.212, 3261.075
	p-value			0.9641
	SMD (Hedges g)			0.03
	95% CI for SMD			-0.953, 1.007
	p-value			0.9574
Disease at baseline: Measurable	n	71	46	
	Adjusted mean	-4.86	-5.88	
	Standard error	1.662	2.217	
	95% CI	-8.154, -1.561	-10.276, -1.491	
	Estimated difference			1.03
	95% CI for difference			-4.502, 6.554
	p-value			0.7137
	SMD (Hedges g)			0.07
	95% CI for SMD			-0.300, 0.442
	p-value			0.7088

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	1.27	-5.34	
	Standard error	2.602	4.600	
	95% CI	-4.071, 6.608	-14.674, 3.990	
	Estimated difference			6.61
	95% CI for difference			-4.111, 17.332
	p-value			0.2186
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			-0.235, 1.142
	p-value			0.1965
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	40	
	Adjusted mean	-5.16	-7.15	
	Standard error	2.243	2.694	
	95% CI	-9.611, -0.700	-12.503, -1.807	
	Estimated difference			2.00
	95% CI for difference			-5.044, 9.042
	p-value			0.5744
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.292, 0.530
	p-value			0.5697

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	34	
	Adjusted mean	-4.04	-7.05	
	Standard error	2.258	3.180	
	95% CI	-8.525, 0.450	-13.360, -0.735	
	Estimated difference			3.01
	95% CI for difference			-4.848, 10.869
	p-value			0.4488
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.255, 0.591
	p-value			0.4364
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-4.09	-2.60	
	Standard error	1.524	2.271	
	95% CI	-7.256, -0.916	-7.261, 2.062	
	Estimated difference			-1.49
	95% CI for difference			-7.126, 4.153
	p-value			0.5920
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.772, 0.434
	p-value			0.5821

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	-9.42	0.55	
	Standard error	2.750	4.629	
	95% CI	-15.117, -3.728	-8.912, 10.012	
	Estimated difference			-9.97
	95% CI for difference			-21.045, 1.100
	p-value			0.0756
	SMD (Hedges g)			-0.78
	95% CI for SMD			-1.610, 0.052
	p-value			0.0663
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-2.80	-7.52	
	Standard error	2.348	2.781	
	95% CI	-7.476, 1.882	-13.055, -1.985	
	Estimated difference			4.72
	95% CI for difference			-2.579, 12.025
	p-value			0.2017
	SMD (Hedges g)			0.29
	95% CI for SMD			-0.151, 0.726
	p-value			0.1985

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 12 of 12

Table 2.5.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	8	
	Adjusted mean	0.69	-6.60	
	Standard error	3.617	6.900	
	95% CI	-6.834, 8.213	-20.772, 7.570	
	Estimated difference			7.29
	95% CI for difference			-8.835, 23.416
	p-value			0.3607
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			-0.415, 1.241
	p-value			0.3284

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbn 16DEC2019:10:36 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 12

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	0.26	-4.32	
	Standard error	2.628	3.899	
	95% CI	-4.997, 5.517	-12.101, 3.469	
	Estimated difference			4.58
	95% CI for difference			-4.822, 13.974
	p-value			0.3343
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.242, 0.721
	p-value			0.3293
Sex: Female	n	34	29	
	Adjusted mean	0.30	-3.00	
	Standard error	2.945	3.328	
	95% CI	-5.610, 6.205	-9.651, 3.658	
	Estimated difference			3.29
	95% CI for difference			-5.674, 12.262
	p-value			0.4650
	SMD (Hedges g)			0.19
	95% CI for SMD			-0.311, 0.682
	p-value			0.4636

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	-0.89	-3.41	
	Standard error	2.447	2.949	
	95% CI	-5.763, 3.975	-9.264, 2.453	
	Estimated difference			2.51
	95% CI for difference			-5.110, 10.133
	p-value			0.5142
	SMD (Hedges g)			0.13
	95% CI for SMD			-0.264, 0.529
	p-value			0.5132
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	2.67	-5.56	
	Standard error	2.764	4.390	
	95% CI	-2.945, 8.277	-14.445, 3.330	
	Estimated difference			8.22
	95% CI for difference			-2.306, 18.752
	p-value			0.1221
	SMD (Hedges g)			0.56
	95% CI for SMD			-0.155, 1.272
	p-value			0.1251

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	51	
	Adjusted mean	0.31	-2.91	
	Standard error	2.101	2.672	
	95% CI	-3.854, 4.474	-8.202, 2.380	
	Estimated difference			3.22
	95% CI for difference			-3.513, 9.955
	p-value			0.3453
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.184, 0.527
	p-value			0.3431
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	2.12	-2.09	
	Standard error	2.472	3.219	
	95% CI	-2.799, 7.047	-8.490, 4.318	
	Estimated difference			4.21
	95% CI for difference			-3.872, 12.291
	p-value			0.3030
	SMD (Hedges g)			0.22
	95% CI for SMD			-0.198, 0.639
	p-value			0.3013
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	18	
	Adjusted mean	-2.78	-6.67	
	Standard error	3.051	3.969	
	95% CI	-8.944, 3.382	-14.653, 1.309	
	Estimated difference			3.89
	95% CI for difference			-6.194, 13.976
	p-value			0.4411
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.363, 0.834
	p-value			0.4411

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	28	
	Adjusted mean	3.83	-2.17	
	Standard error	2.799	3.535	
	95% CI	-1.771, 9.431	-9.230, 4.891	
	Estimated difference			6.00
	95% CI for difference			-3.012, 15.012
	p-value			0.1881
	SMD (Hedges g)			0.32
	95% CI for SMD			-0.158, 0.804
	p-value			0.1884
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-3.16	-4.79	
	Standard error	2.670	3.567	
	95% CI	-8.506, 2.195	-11.917, 2.347	
	Estimated difference			1.63
	95% CI for difference			-7.288, 10.548
	p-value			0.7159
	SMD (Hedges g)			0.09
	95% CI for SMD			-0.398, 0.581
	p-value			0.7145

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	44	
	Adjusted mean	1.68	-3.94	
	Standard error	1.963	2.632	
	95% CI	-2.217, 5.577	-9.156, 1.284	
	Estimated difference			5.62
	95% CI for difference			-0.902, 12.135
	p-value			0.0905
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.049, 0.706
	p-value			0.0877
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	41	
	Adjusted mean	1.18	-3.67	
	Standard error	2.086	2.781	
	95% CI	-2.961, 5.331	-9.192, 1.845	
	Estimated difference			4.86
	95% CI for difference			-2.044, 11.760
	p-value			0.1656
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.113, 0.668
	p-value			0.1630

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	71	47	
	Adjusted mean	-0.39	-3.52	
	Standard error	1.994	2.556	
	95% CI	-4.345, 3.565	-8.582, 1.546	
	Estimated difference			3.13
	95% CI for difference			-3.301, 9.557
	p-value			0.3371
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.188, 0.551
	p-value			0.3346

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	2.74	6.91	
	Standard error	4.601	7.368	
	95% CI	-6.619, 12.105	-8.002, 21.823	
	Estimated difference			-4.17
	95% CI for difference			-21.775, 13.440
	p-value			0.6343
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.848, 0.514
	p-value			0.6302
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	41	
	Adjusted mean	-0.32	-6.81	
	Standard error	1.927	2.264	
	95% CI	-4.156, 3.513	-11.310, -2.310	
	Estimated difference			6.49
	95% CI for difference			0.575, 12.402
	p-value			0.0319
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			0.039, 0.865
	p-value			0.0319

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	35	
	Adjusted mean	1.28	-3.09	
	Standard error	2.101	2.862	
	95% CI	-2.906, 5.471	-8.790, 2.604	
	Estimated difference			4.37
	95% CI for difference			-2.687, 11.436
	p-value			0.2210
	SMD (Hedges g)			0.26
	95% CI for SMD			-0.156, 0.684
	p-value			0.2178
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-1.75	-3.08	
	Standard error	4.583	5.476	
	95% CI	-11.035, 7.535	-14.127, 7.974	
	Estimated difference			1.33
	95% CI for difference			-13.252, 15.905
	p-value			0.8550
	SMD (Hedges g)			0.06
	95% CI for SMD			-0.546, 0.658
	p-value			0.8543

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	0.33	-7.45	
	Standard error	3.423	5.165	
	95% CI	-6.732, 7.389	-18.016, 3.119	
	Estimated difference			7.78
	95% CI for difference			-4.985, 20.539
	p-value			0.2221
	SMD (Hedges g)			0.51
	95% CI for SMD			-0.305, 1.322
	p-value			0.2208
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	1.16	-4.25	
	Standard error	2.776	3.218	
	95% CI	-4.374, 6.703	-10.661, 2.162	
	Estimated difference			5.41
	95% CI for difference			-3.107, 13.935
	p-value			0.2093
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.157, 0.720
	p-value			0.2079

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprbo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Olaparib 300 mg bid (N=89)	EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status	Sex: Male	50	75.2	14.63	50	66.7	75.0	83.3	100
		Sex: Female	34	64.2	19.52	33	50.0	66.7	83.3	100
		Age group: <65 years	57	71.3	17.32	33	58.3	66.7	83.3	100
		Age group: >=65 years	27	69.4	18.20	33	58.3	66.7	83.3	100
		Race group: White	76	71.7	17.38	33	58.3	75.0	83.3	100
		Race group: Other	8	61.5	17.22	42	45.8	62.5	70.8	92
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	69.6	17.64	33	58.3	66.7	83.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	73.1	17.35	42	58.3	75.0	83.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	68.1	17.36	33	58.3	66.7	83.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	73.4	17.48	33	58.3	79.2	83.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	71.2	17.41	33	58.3	75.0	83.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	68.1	18.75	42	54.2	66.7	83.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	60.1	21.48	33	41.7	62.5	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	73.3	15.79	33	58.3	75.0	83.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	69.4	18.23	33	58.3	66.7	83.3	100
		Disease at baseline: Measurable	71	71.0	17.64	33	58.3	75.0	83.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	64.8	16.56	33	50.0	66.7	75.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	73.6	16.73	33	66.7	75.0	83.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	71.8	17.02	33	66.7	75.0	83.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	68.8	19.07	33	58.3	66.7	83.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Olaparib 300 mg bid (N=89)	EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status	Region: North America	18	74.5	20.51	33	58.3	70.8	91.7	100
		Region: Europe	46	71.4	16.73	33	58.3	75.0	83.3	100
		Region: Rest of World	20	65.8	16.20	33	54.2	66.7	75.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical	Sex: Male	50	87.0	12.53	60	80.0	86.7	100.0	100
		Sex: Female	34	79.2	16.96	40	73.3	86.7	93.3	100
		Age group: <65 years	57	83.7	14.58	47	73.3	86.7	93.3	100
		Age group: >=65 years	27	84.2	15.81	40	73.3	86.7	100.0	100
		Race group: White	76	84.3	14.67	40	76.7	86.7	96.7	100
		Race group: Other	8	80.0	17.46	47	70.0	83.3	93.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	83.5	14.53	40	73.3	86.7	93.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	84.7	15.89	47	80.0	86.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	82.5	13.23	53	73.3	86.7	93.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	85.2	16.43	40	80.0	86.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	84.4	14.59	40	80.0	86.7	93.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	80.6	16.93	47	66.7	83.3	96.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	78.1	15.12	53	66.7	76.7	86.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	85.4	14.21	40	80.0	86.7	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	83.9	15.69	60	70.0	86.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	71	84.0	14.92	40	80.0	86.7	93.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	82.2	14.56	53	66.7	86.7	93.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	83.7	15.21	40	73.3	86.7	93.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical	ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	84.1	15.31	40	73.3	86.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	83.5	14.43	47	80.0	86.7	93.3	100
		Region: North America	18	88.0	15.64	40	83.3	93.3	100.0	100
		Region: Europe	46	85.2	13.10	47	80.0	86.7	100.0	100
		Region: Rest of World	20	77.0	16.54	47	63.3	83.3	90.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role	Sex: Male	50	82.3	21.40	17	66.7	83.3	100.0	100
		Sex: Female	34	71.1	30.24	0	50.0	83.3	100.0	100
		Age group: <65 years	57	76.0	26.54	0	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	27	81.5	24.17	17	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: White	76	80.0	23.42	17	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	8	56.3	37.73	0	25.0	58.3	91.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	76.6	25.95	17	66.7	83.3	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	80.2	25.75	0	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	77.8	24.32	17	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	77.8	27.46	0	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	78.7	24.26	17	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	72.2	34.33	0	41.7	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	67.9	29.57	17	33.3	75.0	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	80.6	23.14	17	66.7	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	83.3	18.80	50	66.7	91.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	71	77.0	26.93	0	66.7	83.3	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role	gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	76.5	27.45	17	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	77.4	25.55	0	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	79.9	23.32	17	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	72.2	31.34	0	50.0	83.3	100.0	100
		Region: North America	18	75.9	29.27	17	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Europe	46	79.3	22.27	17	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Rest of World	20	75.8	30.81	0	58.3	83.3	100.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional	Sex: Male	50	81.2	18.20	33	75.0	83.3	100.0	100
		Sex: Female	34	76.2	22.39	0	66.7	83.3	91.7	100
		Age group: <65 years	57	78.8	19.67	0	66.7	83.3	91.7	100
		Age group: >=65 years	27	79.9	21.09	33	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: White	76	78.8	20.70	0	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	8	82.3	12.15	67	75.0	79.2	91.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	78.8	18.30	33	66.7	83.3	91.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	79.9	23.60	0	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	78.6	19.14	33	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	79.8	21.08	0	75.0	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	79.2	20.17	0	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	79.2	19.94	33	70.8	79.2	95.8	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	70.8	20.08	33	58.3	75.0	83.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	80.5	19.81	0	66.7	83.3	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional	Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	79.9	13.97	50	70.8	83.3	91.7	100
		Disease at baseline: Measurable	71	79.0	21.08	0	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	81.2	18.43	33	75.0	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	78.0	20.94	0	66.7	83.3	91.7	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	79.1	18.85	0	66.7	83.3	91.7	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	78.5	23.04	33	70.8	83.3	100.0	100
		Region: North America	18	81.5	21.11	42	66.7	87.5	100.0	100
		Region: Europe	46	78.8	19.85	0	66.7	83.3	91.7	100
		Region: Rest of World	20	77.9	20.28	33	66.7	79.2	100.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive	Sex: Male	50	86.0	17.29	33	83.3	91.7	100.0	100
		Sex: Female	34	78.9	22.96	33	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: <65 years	57	82.7	20.16	33	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	27	84.0	19.87	33	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: White	76	83.1	20.46	33	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	8	83.3	15.43	50	83.3	83.3	91.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	81.6	19.59	33	66.7	83.3	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	86.4	20.69	33	83.3	100.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	81.0	21.95	33	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	85.3	17.73	33	83.3	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	82.4	20.53	33	66.7	83.3	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive	Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	87.5	16.09	50	83.3	91.7	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	78.6	20.07	33	66.7	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	83.6	20.20	33	66.7	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	86.1	15.62	50	83.3	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	71	82.9	20.70	33	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	79.6	21.35	33	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	84.0	19.60	33	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	82.8	19.57	33	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	83.3	21.42	33	83.3	83.3	100.0	100
		Region: North America	18	81.5	22.06	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Europe	46	85.1	18.67	33	66.7	91.7	100.0	100
		Region: Rest of World	20	80.0	21.36	33	66.7	83.3	100.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social	Sex: Male	50	81.3	20.38	33	66.7	83.3	100.0	100
		Sex: Female	34	68.1	28.24	0	50.0	66.7	100.0	100
		Age group: <65 years	57	75.4	22.74	33	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	27	77.2	28.55	0	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: White	76	76.3	25.13	0	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	8	72.9	19.80	50	58.3	66.7	91.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	75.4	25.80	0	66.7	83.3	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	77.2	22.24	33	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	72.6	24.92	17	50.0	66.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social	Best response on first-line treatment: PR/CR	42	79.4	24.08	0	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	76.4	25.60	0	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	73.6	18.06	50	66.7	66.7	91.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	65.5	23.99	17	50.0	66.7	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	78.6	24.59	0	66.7	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	83.3	18.80	50	66.7	91.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	71	74.9	25.49	0	50.0	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	71.0	22.92	33	50.0	66.7	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	76.7	25.39	0	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	77.7	24.29	0	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	73.6	24.53	17	50.0	75.0	100.0	100
		Region: North America	18	79.6	28.90	0	66.7	100.0	100.0	100
		Region: Europe	46	76.4	21.82	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Rest of World	20	71.7	27.09	17	50.0	75.0	100.0	100
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue	Sex: Male	50	25.6	19.60	0	11.1	22.2	33.3	89
		Sex: Female	34	38.6	24.65	0	22.2	33.3	55.6	100
		Age group: <65 years	57	29.6	20.29	0	22.2	33.3	33.3	78
		Age group: >=65 years	27	33.3	27.04	0	11.1	33.3	44.4	100
		Race group: White	76	30.6	23.24	0	11.1	33.3	44.4	100
		Race group: Other	8	33.3	15.71	22	22.2	27.8	38.9	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	32.7	22.95	0	22.2	33.3	44.4	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue	Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	26.7	21.63	0	0.0	33.3	44.4	67
		Best response on first-line treatment: SD	42	34.7	21.56	0	22.2	33.3	44.4	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	27.0	23.17	0	0.0	22.2	44.4	89
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	29.8	21.89	0	16.7	33.3	44.4	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	37.0	26.52	0	22.2	33.3	55.6	89
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	45.2	30.96	0	22.2	38.9	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	27.2	19.37	0	11.1	22.2	33.3	78
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	27.8	20.92	0	11.1	27.8	38.9	67
		Disease at baseline: Measurable	71	31.1	23.05	0	22.2	33.3	44.4	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	35.4	19.74	0	22.2	33.3	44.4	89
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	29.6	23.77	0	11.1	33.3	44.4	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	29.6	21.80	0	11.1	33.3	44.4	78
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	33.8	25.06	0	22.2	33.3	44.4	100
		Region: North America	18	26.5	25.32	0	0.0	22.2	44.4	67
		Region: Europe	46	27.3	18.55	0	11.1	33.3	33.3	78
		Region: Rest of World	20	42.8	25.31	0	27.8	33.3	61.1	100
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain	Sex: Male	50	15.0	15.88	0	0.0	16.7	33.3	50
		Sex: Female	34	17.6	22.82	0	0.0	16.7	33.3	100
		Age group: <65 years	57	17.0	17.68	0	0.0	16.7	33.3	67
		Age group: >=65 years	27	14.2	21.53	0	0.0	0.0	16.7	100
		Race group: White	76	16.2	19.43	0	0.0	16.7	33.3	100
		Race group: Other	8	14.6	13.91	0	0.0	16.7	25.0	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain	Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	16.4	19.79	0	0.0	16.7	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	15.4	17.25	0	0.0	16.7	33.3	50
		Best response on first-line treatment: SD	42	23.8	21.51	0	0.0	16.7	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	8.3	11.79	0	0.0	0.0	16.7	33
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	16.4	19.68	0	0.0	16.7	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	13.9	13.91	0	0.0	16.7	25.0	33
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	23.8	27.51	0	0.0	16.7	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	14.9	16.70	0	0.0	16.7	33.3	67
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	12.5	20.26	0	0.0	0.0	25.0	50
		Disease at baseline: Measurable	71	16.4	18.79	0	0.0	16.7	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	16.0	18.19	0	0.0	16.7	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	17.0	19.74	0	0.0	16.7	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	16.4	17.37	0	0.0	16.7	33.3	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	15.3	23.01	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	18	10.2	15.27	0	0.0	0.0	33.3	33
		Region: Europe	46	16.3	17.03	0	0.0	16.7	33.3	50
		Region: Rest of World	20	20.8	24.71	0	0.0	16.7	25.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting	Sex: Male	50	3.0	7.29	0	0.0	0.0	0.0	33
		Sex: Female	34	10.8	23.17	0	0.0	0.0	0.0	83
		Age group: <65 years	57	6.1	15.63	0	0.0	0.0	0.0	83
		Age group: >=65 years	27	6.2	17.39	0	0.0	0.0	0.0	83
		Race group: White	76	6.8	16.82	0	0.0	0.0	0.0	83
		Race group: Other	8	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	8.2	18.13	0	0.0	0.0	16.7	83
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	1.9	9.62	0	0.0	0.0	0.0	50
		Best response on first-line treatment: SD	42	8.7	20.24	0	0.0	0.0	0.0	83
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	3.6	10.10	0	0.0	0.0	0.0	50
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	7.2	17.20	0	0.0	0.0	0.0	83
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	8.3	23.34	0	0.0	0.0	0.0	83
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	6.0	14.71	0	0.0	0.0	0.0	83
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	6.9	24.06	0	0.0	0.0	0.0	83
		Disease at baseline: Measurable	71	6.1	14.70	0	0.0	0.0	0.0	83
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	3.1	10.37	0	0.0	0.0	0.0	50
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	6.0	15.01	0	0.0	0.0	0.0	83
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	6.8	15.82	0	0.0	0.0	0.0	83
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	4.9	17.36	0	0.0	0.0	0.0	83
		Region: North America	18	7.4	19.99	0	0.0	0.0	0.0	83

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting	Region: Europe	46	4.3	11.35	0	0.0	0.0	0.0	50
		Region: Rest of World	20	9.2	21.27	0	0.0	0.0	8.3	83
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea	Sex: Male	50	7.3	16.89	0	0.0	0.0	0.0	67
		Sex: Female	34	13.7	26.10	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	57	12.3	21.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	4.9	20.05	0	0.0	0.0	0.0	100
		Race group: White	76	8.3	18.95	0	0.0	0.0	0.0	100
		Race group: Other	8	25.0	34.50	0	0.0	16.7	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	8.8	19.44	0	0.0	0.0	0.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	12.3	24.72	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	11.1	22.89	0	0.0	0.0	0.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	8.7	19.56	0	0.0	0.0	0.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	9.3	19.56	0	0.0	0.0	0.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	13.9	30.01	0	0.0	0.0	16.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	16.7	28.50	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	7.5	16.23	0	0.0	0.0	0.0	67
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	11.1	21.71	0	0.0	0.0	16.7	67
		Disease at baseline: Measurable	71	9.4	21.22	0	0.0	0.0	0.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	7.4	14.12	0	0.0	0.0	0.0	33
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	11.9	24.54	0	0.0	0.0	0.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea	ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	9.6	20.58	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	11.1	23.40	0	0.0	0.0	16.7	100
		Region: North America	18	11.1	28.01	0	0.0	0.0	0.0	100
		Region: Europe	46	7.2	15.58	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: Rest of World	20	15.0	25.31	0	0.0	0.0	33.3	100
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite	Sex: Male	50	7.3	16.89	0	0.0	0.0	0.0	67
		Sex: Female	34	25.5	36.75	0	0.0	0.0	66.7	100
		Age group: <65 years	57	12.9	28.00	0	0.0	0.0	0.0	100
		Age group: >=65 years	27	18.5	28.24	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: White	76	14.5	27.40	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	16.7	35.63	0	0.0	0.0	16.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	18.1	30.91	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	7.4	19.25	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: SD	42	23.0	32.50	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	6.3	19.81	0	0.0	0.0	0.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	14.8	27.91	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	13.9	30.01	0	0.0	0.0	16.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	35.7	38.04	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	10.9	24.20	0	0.0	0.0	0.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	11.1	29.59	0	0.0	0.0	0.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite	Disease at baseline: Measurable	71	15.5	28.08	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	21.0	32.22	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	10.7	23.36	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	13.0	26.27	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	19.4	32.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	18	25.9	33.44	0	0.0	0.0	66.7	100
		Region: Europe	46	10.1	23.17	0	0.0	0.0	0.0	100
		Region: Rest of World	20	15.0	31.48	0	0.0	0.0	16.7	100
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia	Sex: Male	50	24.0	29.39	0	0.0	16.7	33.3	100
		Sex: Female	34	29.4	31.53	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	57	24.6	28.54	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	29.6	33.76	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	76	26.3	30.46	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	8	25.0	29.55	0	0.0	16.7	50.0	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	29.2	30.91	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	19.8	28.13	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	29.4	31.41	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	23.0	28.97	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	24.5	29.60	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	36.1	33.21	0	0.0	33.3	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia	Type of previous chemotherapy: Doublets	14	47.6	36.31	0	33.3	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	22.4	27.46	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	30.6	26.43	0	0.0	33.3	50.0	67
		Disease at baseline: Measurable	71	25.4	31.10	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	30.9	34.50	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	24.5	28.61	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	23.7	26.30	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	33.3	38.07	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: North America	18	22.2	28.01	0	0.0	16.7	33.3	100
		Region: Europe	46	23.9	28.69	0	0.0	16.7	33.3	100
		Region: Rest of World	20	35.0	35.00	0	0.0	33.3	50.0	100
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation	Sex: Male	50	15.3	24.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	34	12.7	21.73	0	0.0	0.0	33.3	67
		Age group: <65 years	57	12.3	19.55	0	0.0	0.0	33.3	67
		Age group: >=65 years	27	18.5	29.72	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: White	76	14.0	23.89	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	16.7	17.82	0	0.0	16.7	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	15.8	24.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	11.1	20.67	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	42	14.3	23.45	0	0.0	0.0	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation	Best response on first-line treatment: PR/CR	42	14.3	23.45	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	13.0	22.76	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	22.2	25.95	0	0.0	16.7	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	28.6	28.81	0	0.0	33.3	66.7	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	11.4	21.36	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	11.1	21.71	0	0.0	0.0	16.7	67
		Disease at baseline: Measurable	71	14.6	23.73	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	14.8	21.35	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	14.5	24.90	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	11.9	19.34	0	0.0	0.0	33.3	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	20.8	30.79	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	18	13.0	20.26	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Europe	46	18.8	25.97	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	5.0	16.31	0	0.0	0.0	0.0	67
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea	Sex: Male	50	14.7	23.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	34	21.6	28.29	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	57	17.0	26.07	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	18.5	25.04	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	76	18.4	26.33	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	8.3	15.43	0	0.0	0.0	16.7	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	19.9	28.07	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea	Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	12.3	18.83	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	42	24.6	29.50	0	0.0	16.7	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	10.3	18.75	0	0.0	0.0	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	18.5	26.17	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	11.1	21.71	0	0.0	0.0	16.7	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	19.0	31.25	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	16.9	24.19	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	22.2	29.59	0	0.0	16.7	33.3	100
		Disease at baseline: Measurable	71	16.4	25.12	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	14.8	28.24	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	18.2	24.95	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	20.9	26.91	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	6.9	16.97	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: North America	18	18.5	26.13	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Europe	46	18.1	26.02	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	15.0	25.31	0	0.0	0.0	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties	Sex: Male	50	18.0	26.26	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	34	23.5	35.32	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	57	22.2	31.07	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	16.0	28.30	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: White	76	19.7	29.90	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	25.0	34.50	0	0.0	16.7	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	19.3	28.83	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	22.2	33.33	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	17.5	31.44	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	23.0	28.97	0	0.0	16.7	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	19.0	30.55	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	27.8	27.83	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	31.0	33.24	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	17.9	29.77	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	11.1	21.71	0	0.0	0.0	16.7	67
		Disease at baseline: Measurable	71	22.1	31.34	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	14.8	28.24	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	23.9	31.61	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	15.8	25.79	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	31.9	37.40	0	0.0	33.3	50.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties	Region: North America	18	18.5	32.78	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	46	21.0	29.28	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	20.0	31.34	0	0.0	0.0	33.3	100
Placebo bid (N=58)	EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status	Sex: Male	25	74.3	20.40	33	66.7	83.3	83.3	100
		Sex: Female	29	73.3	20.09	0	66.7	75.0	83.3	100
		Age group: <65 years	43	74.0	21.30	0	66.7	75.0	83.3	100
		Age group: >=65 years	11	72.7	14.95	50	58.3	83.3	83.3	92
		Race group: White	51	75.0	19.65	0	66.7	83.3	83.3	100
		Race group: Other	3	52.8	17.35	33	33.3	58.3	66.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	74.1	16.52	33	66.7	75.0	83.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	73.1	26.28	0	66.7	83.3	83.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	75.9	18.75	33	66.7	83.3	83.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	71.5	21.50	0	66.7	75.0	83.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	75.0	20.80	0	66.7	83.3	83.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	68.3	16.10	33	66.7	70.8	83.3	83
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	71.3	12.58	50	66.7	66.7	83.3	83
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	75.0	21.33	0	66.7	83.3	83.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	61.1	33.19	0	50.0	70.8	83.3	92
		Disease at baseline: Measurable	47	75.7	17.71	33	66.7	83.3	83.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	71.5	22.32	33	54.2	75.0	87.5	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Placebo bid (N=58)	EORTC QLQ-C30 Global QoL / health status	gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	74.2	19.79	0	66.7	75.0	83.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	71.9	23.40	0	66.7	75.0	83.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	77.2	11.40	58	66.7	83.3	83.3	100
		Region: North America	9	84.3	8.78	67	83.3	83.3	83.3	100
		Region: Europe	36	74.5	20.98	0	66.7	75.0	83.3	100
		Region: Rest of World	9	60.2	18.06	33	58.3	58.3	66.7	83
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical	Sex: Male	25	85.3	14.40	47	80.0	86.7	100.0	100
		Sex: Female	29	83.1	16.47	47	80.0	86.7	93.3	100
		Age group: <65 years	43	84.9	15.26	47	80.0	86.7	100.0	100
		Age group: >=65 years	11	81.2	16.55	47	73.3	80.0	100.0	100
		Race group: White	51	83.9	15.84	47	80.0	86.7	100.0	100
		Race group: Other	3	87.8	5.09	83	83.3	86.7	93.3	93
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	85.5	14.82	47	80.0	86.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	81.5	16.73	47	66.7	83.3	93.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	89.0	11.65	47	83.3	90.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	78.8	17.41	47	66.7	80.0	93.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	84.5	16.50	47	80.0	86.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	82.3	9.94	67	80.0	81.7	93.3	93
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	86.3	8.89	73	80.0	83.3	93.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	83.9	17.00	47	80.0	86.7	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	67.8	21.26	47	46.7	66.7	86.7	93

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Physical	Disease at baseline: Measurable	47	86.5	13.52	47	80.0	86.7	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	83.3	17.17	47	73.3	90.0	96.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	84.3	15.32	47	80.0	86.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	86.7	15.59	47	80.0	93.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	79.5	14.41	47	73.3	80.0	86.7	100
		Region: North America	9	85.9	17.46	47	80.0	86.7	100.0	100
		Region: Europe	36	84.0	14.97	47	80.0	86.7	93.3	100
		Region: Rest of World	9	83.0	17.03	47	73.3	86.7	93.3	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role	Sex: Male	25	78.0	23.92	33	66.7	83.3	100.0	100
		Sex: Female	29	80.5	22.74	17	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: <65 years	43	80.6	22.40	33	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	11	74.2	26.21	17	50.0	83.3	100.0	100
		Race group: White	51	78.4	23.40	17	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	3	94.4	9.62	83	83.3	100.0	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	81.9	20.85	17	66.7	83.3	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	74.1	26.95	33	50.0	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	84.5	21.24	17	66.7	100.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	73.7	24.12	33	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	80.3	23.92	17	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	75.0	19.64	33	66.7	83.3	83.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	72.2	23.57	33	50.0	83.3	83.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Role	Type of previous chemotherapy: Triplets	41	80.5	23.83	17	66.7	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	63.9	32.35	17	33.3	75.0	83.3	100
		Disease at baseline: Measurable	47	81.9	21.09	33	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	79.2	23.70	33	58.3	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	78.9	23.28	17	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	79.0	25.67	17	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	79.8	18.07	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: North America	9	79.6	23.24	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Europe	36	78.2	23.17	17	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Rest of World	9	83.3	25.00	33	83.3	100.0	100.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional	Sex: Male	25	85.0	16.14	50	75.0	91.7	100.0	100
		Sex: Female	29	84.5	16.63	50	75.0	91.7	100.0	100
		Age group: <65 years	43	83.1	16.81	50	66.7	91.7	100.0	100
		Age group: >=65 years	11	90.9	12.61	58	83.3	91.7	100.0	100
		Race group: White	51	85.1	16.53	50	75.0	91.7	100.0	100
		Race group: Other	3	77.8	9.62	67	66.7	83.3	83.3	83
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	85.0	15.28	50	75.0	91.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	84.3	18.50	50	66.7	91.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	85.7	16.95	50	75.0	91.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	83.7	15.72	50	75.0	91.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	86.2	16.17	50	75.0	91.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Emotional	Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	78.3	15.81	58	66.7	79.2	91.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	76.9	18.99	50	66.7	75.0	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	86.8	15.36	50	75.0	91.7	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	80.6	18.76	58	58.3	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	47	84.9	16.08	50	75.0	91.7	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	77.1	17.45	50	58.3	79.2	91.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	87.6	14.92	50	75.0	91.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	84.5	16.81	50	75.0	91.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	85.1	15.61	50	75.0	91.7	100.0	100
		Region: North America	9	88.0	16.20	58	83.3	100.0	100.0	100
		Region: Europe	36	84.5	16.80	50	70.8	91.7	100.0	100
		Region: Rest of World	9	82.4	15.28	50	75.0	83.3	91.7	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive	Sex: Male	25	86.0	19.65	33	83.3	100.0	100.0	100
		Sex: Female	29	89.7	18.59	17	83.3	100.0	100.0	100
		Age group: <65 years	43	86.8	20.43	17	83.3	100.0	100.0	100
		Age group: >=65 years	11	92.4	11.46	67	83.3	100.0	100.0	100
		Race group: White	51	88.9	16.56	33	83.3	100.0	100.0	100
		Race group: Other	3	72.2	48.11	17	16.7	100.0	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	87.0	19.96	17	83.3	100.0	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	89.8	17.28	33	83.3	100.0	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Cognitive	Best response on first-line treatment: SD	28	94.6	10.20	67	91.7	100.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	80.8	23.42	17	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	90.9	14.58	33	83.3	100.0	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	75.0	29.66	17	66.7	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	74.1	31.30	17	66.7	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	90.7	14.93	33	83.3	100.0	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	86.1	16.39	67	66.7	91.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	47	88.7	19.38	17	83.3	100.0	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	81.9	20.67	33	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	89.4	18.54	17	83.3	100.0	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	91.0	15.31	33	83.3	100.0	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	82.5	23.88	17	66.7	83.3	100.0	100
		Region: North America	9	85.2	22.74	33	83.3	100.0	100.0	100
		Region: Europe	36	89.8	17.03	17	83.3	100.0	100.0	100
		Region: Rest of World	9	83.3	23.57	33	66.7	100.0	100.0	100
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social	Sex: Male	25	70.0	22.57	33	66.7	66.7	83.3	100
		Sex: Female	29	81.0	23.45	33	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: <65 years	43	76.0	23.37	33	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	11	75.8	25.13	33	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: White	51	75.2	23.89	33	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	3	88.9	9.62	83	83.3	83.3	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Functional scale: Social	Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	75.0	22.00	33	66.7	66.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	77.8	26.81	33	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	82.1	22.19	33	66.7	91.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	69.2	23.42	33	66.7	66.7	83.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	75.8	23.14	33	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	76.7	26.29	33	66.7	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	70.4	24.69	33	66.7	66.7	83.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	75.2	23.61	33	66.7	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	66.7	36.51	33	33.3	66.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	47	77.3	21.82	33	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	66.7	28.43	33	33.3	66.7	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	78.9	21.74	33	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	73.3	25.63	33	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	80.7	18.64	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: North America	9	79.6	28.60	33	66.7	100.0	100.0	100
		Region: Europe	36	76.4	23.70	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Rest of World	9	70.4	18.22	33	66.7	66.7	83.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue	Sex: Male	25	30.2	21.64	0	22.2	33.3	44.4	78
		Sex: Female	29	26.4	22.11	0	11.1	22.2	33.3	100
		Age group: <65 years	43	27.9	23.43	0	11.1	22.2	44.4	100
		Age group: >=65 years	11	29.3	14.29	11	11.1	33.3	33.3	56
		Race group: White	51	28.1	22.15	0	11.1	22.2	44.4	100
		Race group: Other	3	29.6	16.97	11	11.1	33.3	44.4	44
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	24.7	17.44	0	11.1	22.2	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	35.2	27.81	0	22.2	33.3	44.4	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	17.9	16.10	0	0.0	11.1	33.3	56
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	39.3	21.83	0	22.2	33.3	44.4	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	25.8	21.80	0	11.1	22.2	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	38.9	19.07	11	33.3	44.4	44.4	78
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	32.1	20.37	11	22.2	33.3	33.3	78
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	26.8	22.77	0	11.1	22.2	44.4	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	40.7	39.54	0	11.1	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	47	26.5	18.76	0	11.1	22.2	44.4	78
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	35.2	21.62	0	22.2	38.9	50.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	26.3	21.91	0	11.1	22.2	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	26.3	24.56	0	0.0	22.2	44.4	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	31.6	15.39	0	22.2	33.3	44.4	56
		Region: North America	9	30.9	28.75	0	11.1	22.2	55.6	78
		Region: Europe	36	26.2	21.77	0	11.1	27.8	38.9	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Fatigue	Region: Rest of World	9	33.3	13.61	11	22.2	33.3	44.4	56
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain	Sex: Male	25	14.7	17.56	0	0.0	16.7	33.3	67
		Sex: Female	29	14.4	22.15	0	0.0	0.0	16.7	83
		Age group: <65 years	43	14.0	18.87	0	0.0	0.0	16.7	67
		Age group: >=65 years	11	16.7	24.72	0	0.0	16.7	16.7	83
		Race group: White	51	13.7	19.06	0	0.0	0.0	16.7	83
		Race group: Other	3	27.8	34.69	0	0.0	16.7	66.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	13.0	19.15	0	0.0	0.0	16.7	83
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	17.6	21.75	0	0.0	8.3	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	28	10.7	19.88	0	0.0	0.0	16.7	83
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	18.6	19.62	0	0.0	16.7	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	12.5	18.02	0	0.0	0.0	16.7	83
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	23.3	26.29	0	0.0	16.7	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	25.9	29.00	0	0.0	16.7	50.0	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	13.0	17.68	0	0.0	0.0	16.7	83
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	25.0	34.56	0	0.0	8.3	50.0	83
		Disease at baseline: Measurable	47	13.1	17.70	0	0.0	0.0	16.7	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	18.1	15.01	0	0.0	16.7	33.3	33
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	13.8	21.38	0	0.0	0.0	16.7	83
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	13.8	21.57	0	0.0	0.0	16.7	83

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Pain	ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	15.8	17.10	0	0.0	16.7	16.7	67
		Region: North America	9	11.1	22.05	0	0.0	0.0	16.7	67
		Region: Europe	36	15.3	21.22	0	0.0	0.0	25.0	83
		Region: Rest of World	9	14.8	13.03	0	0.0	16.7	16.7	33
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting	Sex: Male	25	6.7	13.61	0	0.0	0.0	0.0	50
		Sex: Female	29	10.9	23.69	0	0.0	0.0	16.7	100
		Age group: <65 years	43	10.5	21.52	0	0.0	0.0	16.7	100
		Age group: >=65 years	11	3.0	6.74	0	0.0	0.0	0.0	17
		Race group: White	51	9.2	20.09	0	0.0	0.0	16.7	100
		Race group: Other	3	5.6	9.62	0	0.0	0.0	16.7	17
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	6.9	15.62	0	0.0	0.0	0.0	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	13.0	25.92	0	0.0	0.0	16.7	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	3.6	13.11	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	14.7	23.72	0	0.0	0.0	16.7	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	9.1	20.48	0	0.0	0.0	8.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	8.3	16.20	0	0.0	0.0	16.7	50
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	9.3	16.90	0	0.0	0.0	16.7	50
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	9.3	21.10	0	0.0	0.0	0.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	25.0	41.83	0	0.0	0.0	50.0	100
		Disease at baseline: Measurable	47	6.7	14.60	0	0.0	0.0	0.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	4.2	10.36	0	0.0	0.0	0.0	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Symptom scale: Nausea and vomiting	gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	10.6	21.65	0	0.0	0.0	16.7	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	10.0	21.08	0	0.0	0.0	16.7	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	7.0	16.96	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: North America	9	13.0	21.70	0	0.0	0.0	16.7	50
		Region: Europe	36	8.8	20.89	0	0.0	0.0	8.3	100
		Region: Rest of World	9	5.6	11.79	0	0.0	0.0	0.0	33
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea	Sex: Male	25	10.7	20.91	0	0.0	0.0	0.0	67
		Sex: Female	29	9.2	17.59	0	0.0	0.0	0.0	67
		Age group: <65 years	43	10.1	19.97	0	0.0	0.0	0.0	67
		Age group: >=65 years	11	9.1	15.57	0	0.0	0.0	33.3	33
		Race group: White	51	9.8	19.20	0	0.0	0.0	0.0	67
		Race group: Other	3	11.1	19.25	0	0.0	0.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	10.2	19.22	0	0.0	0.0	16.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	9.3	19.15	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: SD	28	8.3	17.27	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	11.5	20.96	0	0.0	0.0	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	9.8	19.79	0	0.0	0.0	0.0	67
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	10.0	16.10	0	0.0	0.0	33.3	33
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	14.8	17.57	0	0.0	0.0	33.3	33
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	9.8	20.06	0	0.0	0.0	0.0	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Dyspnoea	Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	16.7	27.89	0	0.0	0.0	33.3	67
		Disease at baseline: Measurable	47	9.2	17.99	0	0.0	0.0	0.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	13.9	26.43	0	0.0	0.0	16.7	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	8.9	16.71	0	0.0	0.0	0.0	67
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	12.4	21.52	0	0.0	0.0	33.3	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	5.3	12.49	0	0.0	0.0	0.0	33
		Region: North America	9	7.4	22.22	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: Europe	36	12.0	19.76	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Rest of World	9	3.7	11.11	0	0.0	0.0	0.0	33
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite	Sex: Male	25	14.7	23.73	0	0.0	0.0	33.3	67
		Sex: Female	29	9.2	19.71	0	0.0	0.0	0.0	67
		Age group: <65 years	43	11.6	21.68	0	0.0	0.0	33.3	67
		Age group: >=65 years	11	12.1	22.47	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	51	11.1	20.73	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: Other	3	22.2	38.49	0	0.0	0.0	66.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	12.0	21.31	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	11.1	22.87	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: SD	28	7.1	18.94	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	16.7	23.57	0	0.0	0.0	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	9.8	19.79	0	0.0	0.0	0.0	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Loss of appetite	Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	20.0	28.11	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	11.1	23.57	0	0.0	0.0	0.0	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	10.6	20.33	0	0.0	0.0	0.0	67
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	16.7	27.89	0	0.0	0.0	33.3	67
		Disease at baseline: Measurable	47	11.3	21.17	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	16.7	26.59	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	10.6	20.33	0	0.0	0.0	0.0	67
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	14.3	23.27	0	0.0	0.0	33.3	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	7.0	17.84	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: North America	9	14.8	29.40	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: Europe	36	7.4	16.16	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: Rest of World	9	25.9	27.78	0	0.0	33.3	33.3	67
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia	Sex: Male	25	17.3	27.42	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	29	17.2	21.12	0	0.0	0.0	33.3	67
		Age group: <65 years	43	17.1	24.53	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	18.2	22.92	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	51	16.3	23.45	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	33.3	33.33	0	0.0	33.3	66.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	15.7	20.29	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	20.4	30.55	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Insomnia	Best response on first-line treatment: SD	28	11.9	18.62	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	23.1	27.92	0	0.0	16.7	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	14.4	20.83	0	0.0	0.0	33.3	67
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	30.0	33.15	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	25.9	32.39	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	14.6	21.15	0	0.0	0.0	33.3	67
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	11.1	27.22	0	0.0	0.0	0.0	67
		Disease at baseline: Measurable	47	18.4	23.88	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	19.4	22.29	0	0.0	16.7	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	16.3	24.86	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	15.2	26.00	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	21.1	19.91	0	0.0	33.3	33.3	67
		Region: North America	9	25.9	36.43	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	36	14.8	20.23	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Rest of World	9	18.5	24.22	0	0.0	0.0	33.3	67
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation	Sex: Male	25	9.3	20.46	0	0.0	0.0	0.0	67
		Sex: Female	29	12.6	22.56	0	0.0	0.0	33.3	67
		Age group: <65 years	43	10.1	21.25	0	0.0	0.0	0.0	67
		Age group: >=65 years	11	15.2	22.92	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	51	11.1	21.77	0	0.0	0.0	0.0	67
		Race group: Other	3	11.1	19.25	0	0.0	0.0	33.3	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Constipation	Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	13.0	21.50	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	7.4	21.56	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: SD	28	8.3	21.52	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	14.1	21.44	0	0.0	0.0	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	8.3	17.79	0	0.0	0.0	0.0	67
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	23.3	31.62	0	0.0	0.0	66.7	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	22.2	28.87	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	8.1	17.92	0	0.0	0.0	0.0	67
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	5.6	13.61	0	0.0	0.0	0.0	33
		Disease at baseline: Measurable	47	11.3	22.28	0	0.0	0.0	0.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	11.1	21.71	0	0.0	0.0	16.7	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	11.4	21.87	0	0.0	0.0	0.0	67
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	7.6	19.94	0	0.0	0.0	0.0	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	17.5	23.22	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: North America	9	11.1	23.57	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: Europe	36	12.0	22.75	0	0.0	0.0	16.7	67
		Region: Rest of World	9	7.4	14.70	0	0.0	0.0	0.0	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea	Sex: Male	24	11.1	16.05	0	0.0	0.0	33.3	33
		Sex: Female	29	12.6	24.26	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	42	12.7	22.03	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	9.1	15.57	0	0.0	0.0	33.3	33
		Race group: White	50	12.7	21.18	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	35	10.5	17.66	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	14.8	26.13	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	8.3	17.27	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	25	16.0	23.80	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	43	14.7	22.19	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	3.7	11.11	0	0.0	0.0	0.0	33
		Type of previous chemotherapy: Triplets	40	15.0	22.58	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	22.2	40.37	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Measurable	46	10.9	17.29	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	16.7	22.47	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	40	10.0	20.25	0	0.0	0.0	16.7	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	34	9.8	20.97	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	15.8	20.39	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: North America	9	11.1	16.67	0	0.0	0.0	33.3	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Diarrhoea	Region: Europe	36	13.0	22.93	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	8	8.3	15.43	0	0.0	0.0	16.7	33
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties	Sex: Male	25	22.7	31.51	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	29	12.6	20.73	0	0.0	0.0	33.3	67
		Age group: <65 years	43	19.4	28.39	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	9.1	15.57	0	0.0	0.0	33.3	33
		Race group: White	51	17.0	26.98	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	22.2	19.25	0	0.0	33.3	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	15.7	25.80	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	20.4	28.33	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	13.1	22.84	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	21.8	29.73	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	15.2	24.33	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	26.7	34.43	0	0.0	16.7	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	22.2	33.33	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	16.3	25.95	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	11.1	17.21	0	0.0	0.0	33.3	33
		Disease at baseline: Measurable	47	17.7	27.67	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	13.9	22.29	0	0.0	0.0	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.5.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-C30 global QoL/health status, functional and symptom scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-C30 Single item symptom scale: Financial difficulties	gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	18.7	27.94	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	17.1	27.26	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	17.5	25.74	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: North America	9	25.9	36.43	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	36	13.0	21.50	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Rest of World	9	25.9	32.39	0	0.0	33.3	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubpra 17DEC2019:16:13 krgf001

Anhang 4-G14: Subgruppenanalysen: EORTC QLQ-PAN26

Anhang 4-G14.1: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Pancreatic pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	51 20 (39.2)	13.0 (4.2, NE)	28 12 (42.9)	6.0 (2.8, NE)	0.65	0.32, 1.38	0.2581
Female	37 13 (35.1)	16.6 (5.6, NE)	30 11 (36.7)	11.0 (3.0, NE)	0.76	0.34, 1.73	0.5033
Interaction p-value							0.7897
Age group							
<65 years	61 22 (36.1)	19.4 (8.3, NE)	47 21 (44.7)	5.7 (3.0,11.0)	0.57	0.31, 1.05	0.0689
>=65 years	27 11 (40.7)	8.4 (3.6, NE)	11 2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.07	0.55, 13.38	0.3060
Interaction p-value							0.0863
Race group							
White	80 28 (35.0)	16.6 (7.4, NE)	55 22 (40.0)	10.2 (3.0, NE)	0.63	0.36, 1.12	0.1172
Other	8 5 (62.5)	5.6 (1.0, NE)	3 1 (33.3)	NE (NE, NE)	2.22	0.36, 42.64	0.4304
Interaction p-value							0.2196
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	59 26 (44.1)	8.4 (3.7,19.4)	38 15 (39.5)	11.0 (2.9, NE)	0.96	0.51, 1.85	0.8935
>6 months	29 7 (24.1)	NE (NE, NE)	20 8 (40.0)	6.0 (3.0, NE)	0.34	0.12, 0.97	0.0445
Interaction p-value							0.0973
Best response on first-line treatment							
SD	44 20 (45.5)	8.3 (4.2,19.4)	30 14 (46.7)	10.2 (2.8, NE)	0.75	0.38, 1.53	0.4236
PR/CR	44 13 (29.5)	NE (NE, NE)	28 9 (32.1)	6.0 (4.6, NE)	0.66	0.29, 1.62	0.3565
Interaction p-value							0.8237
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	77 30 (39.0)	13.0 (7.4, NE)	47 19 (40.4)	6.0 (3.0, NE)	0.71	0.40, 1.29	0.2555
Gemcit./Cisp. or Other	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	11 4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.66	0.13, 3.02	0.5901
Interaction p-value							0.9328

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ba 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Pancreatic pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	2.8 (1.0, NE)	0.25	0.03, 1.51	0.1269
Triplets	71	30 (42.3)	13.0 (5.6, NE)	44	19 (43.2)	6.0 (3.0, NE)	0.74	0.42, 1.34	0.3068
Interaction p-value									0.2543
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.64	0.06, 13.89	0.7269
Measurable	76	31 (40.8)	11.0 (5.6,19.4)	49	22 (44.9)	6.0 (3.0, NE)	0.75	0.43, 1.31	0.2996
Interaction p-value									0.9074
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	14	5 (35.7)	11.0 (1.2, NE)	0.85	0.31, 2.69	0.7607
BRCA2	56	20 (35.7)	13.0 (8.3, NE)	43	17 (39.5)	6.0 (3.0, NE)	0.65	0.34, 1.26	0.1997
Interaction p-value									0.6745
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	18 (29.0)	16.6 (8.4, NE)	37	18 (48.6)	6.0 (2.9, NE)	0.47	0.24, 0.91	0.0257
(1) Restricted Activity	25	15 (60.0)	5.6 (2.8,19.4)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	1.72	0.66, 5.32	0.2742
Interaction p-value									0.0279*
Region									
North America	20	10 (50.0)	8.4 (4.2, NE)	10	7 (70.0)	1.0 (1.0, 3.0)	0.23	0.08, 0.63	0.0060
Europe	47	17 (36.2)	16.6 (3.7, NE)	38	13 (34.2)	11.0 (4.7, NE)	0.97	0.47, 2.03	0.9278
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	5.7 (0.9, NE)	0.52	0.14, 2.50	0.3814
Interaction p-value									0.0735

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ba 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Digestive symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	17 (33.3)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	14.0 (4.7, NE)	1.09	0.47, 2.83	0.8460
Female	37	10 (27.0)	14.7 (5.7, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.66	0.55, 6.08	0.3758
Interaction p-value									0.5684
Age group									
<65 years	61	17 (27.9)	NE (NE, NE)	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	1.16	0.52, 2.73	0.7233
>=65 years	27	10 (37.0)	7.5 (4.2, NE)	11	2 (18.2)	14.0 (NE, NE)	1.93	0.51, 12.55	0.3642
Interaction p-value									0.5494
Race group									
White	80	25 (31.3)	14.7 (7.5, NE)	55	10 (18.2)	NE (NE, NE)	1.45	0.72, 3.17	0.3102
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.58	0.05, 12.45	0.6647
Interaction p-value									0.4951
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	18 (30.5)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.31	0.59, 3.19	0.5232
>6 months	29	9 (31.0)	14.7 (5.7, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.48	0.44, 6.69	0.5485
Interaction p-value									0.8762
Best response on first-line treatment									
SD	44	16 (36.4)	14.7 (4.2, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.52	0.92, 8.80	0.0741
PR/CR	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	14.0 (4.7, NE)	0.75	0.29, 2.04	0.5560
Interaction p-value									0.0951
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.53	0.72, 3.65	0.2814
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.83	0.15, 4.51	0.8226
Interaction p-value									0.5053

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bb 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Digestive symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.29	0.05, 1.60	0.1472
Triplets	71	23 (32.4)	NE (NE, NE)	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	1.52	0.71, 3.64	0.2911
Interaction p-value									0.0793
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	24 (31.6)	NE (NE, NE)	49	11 (22.4)	14.0 (6.0, NE)	1.21	0.60, 2.57	0.6063
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	1.80	0.47, 11.79	0.4192
BRCA2	56	16 (28.6)	NE (NE, NE)	43	9 (20.9)	14.0 (6.0, NE)	1.18	0.53, 2.79	0.6912
Interaction p-value									0.6203
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	16 (25.8)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	1.74	0.68, 5.32	0.2598
(1) Restricted Activity	25	11 (44.0)	14.7 (1.9, NE)	21	6 (28.6)	14.0 (2.8,14.0)	1.05	0.40, 3.07	0.9224
Interaction p-value									0.4850
Region									
North America	20	6 (30.0)	14.7 (4.2, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.67	0.18, 3.17	0.5789
Europe	47	14 (29.8)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	14.0 (6.0, NE)	1.51	0.63, 3.98	0.3686
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.04	0.36, 38.28	0.4667
Interaction p-value									0.5734

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bb 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Hepatic symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	8 (15.7)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.77	0.24, 2.91	0.6790
Female	37	11 (29.7)	16.6 (8.4, NE)	30	6 (20.0)	9.2 (9.2, NE)	0.91	0.34, 2.68	0.8492
Interaction p-value									0.8420
Age group									
<65 years	61	12 (19.7)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.29, 1.87	0.4888
>=65 years	27	7 (25.9)	16.6 (6.6, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.06	0.26, 7.13	0.9416
Interaction p-value									0.6714
Race group									
White	80	16 (20.0)	22.1 (16.6, NE)	55	9 (16.4)	NE (NE, NE)	0.82	0.37, 1.97	0.6493
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.07, 11.63	0.6434
Interaction p-value									0.7675
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	11 (18.6)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	0.86	0.32, 2.50	0.7632
>6 months	29	8 (27.6)	22.1 (10.2, NE)	20	4 (20.0)	9.2 (9.2, NE)	0.76	0.23, 2.91	0.6662
Interaction p-value									0.8820
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	16.6 (7.4, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.06	0.41, 3.06	0.9007
PR/CR	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.57	0.16, 2.25	0.3962
Interaction p-value									0.4436
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	22.1 (16.6, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	0.90	0.40, 2.22	0.8073
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	0.39	0.02, 4.07	0.4246
Interaction p-value									0.5058

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bc 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Hepatic symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	18 (25.4)	22.1 (16.6, NE)	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	0.90	0.40, 2.22	0.8080
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	22.1 (3.7, NE)	6	3 (50.0)	9.2 (1.0, 9.2)	0.34	0.07, 1.78	0.1860
Measurable	76	15 (19.7)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	1.01	0.42, 2.66	0.9906
Interaction p-value									0.2371
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	16.6 (8.4, NE)	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	0.47	0.14, 1.83	0.2567
BRCA2	56	11 (19.6)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	0.96	0.36, 2.81	0.9302
Interaction p-value									0.3879
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	12 (19.4)	22.1 (16.6, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	0.73	0.29, 1.99	0.5268
(1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.07	0.29, 5.03	0.9183
Interaction p-value									0.6472
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.33	0.08, 1.67	0.1657
Europe	47	8 (17.0)	22.1 (16.6, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.94	0.31, 3.13	0.9108
Rest of World	21	6 (28.6)	16.6 (8.4, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.67	0.15, 4.68	0.6454
Interaction p-value									0.5482

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bc 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Altered bowel habit
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	9 (17.6)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	0.82	0.28, 2.67	0.7225
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.20	0.82, 21.06	0.0987
Interaction p-value									0.1399
Age group									
<65 years	61	14 (23.0)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.86	0.71, 5.78	0.2164
>=65 years	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	0.69	0.13, 4.97	0.6736
Interaction p-value									0.3418
Race group									
White	80	16 (20.0)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	1.37	0.58, 3.58	0.4801
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	10 (16.9)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	0.98	0.36, 2.89	0.9728
>6 months	29	8 (27.6)	17.1 (11.2, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	4.30	0.78, 80.12	0.1027
Interaction p-value									0.1665
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.03	0.79, 19.83	0.1114
PR/CR	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	0.85	0.28, 2.82	0.7756
Interaction p-value									0.1700
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.39	0.57, 3.90	0.4798
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.84	0.18, 39.63	0.6090
Interaction p-value									0.8306

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bd 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Altered bowel habit
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.44	0.08, 2.40	0.3262
Triplets	71	15 (21.1)	NE (NE, NE)	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	2.04	0.74, 7.18	0.1803
Interaction p-value									0.1255
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	15 (19.7)	NE (NE, NE)	49	7 (14.3)	NE (NE, NE)	1.25	0.52, 3.28	0.6274
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	56	13 (23.2)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.21	0.49, 3.24	0.6777
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	12 (19.4)	NE (NE, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	1.74	0.60, 6.22	0.3195
(1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.12	0.29, 5.38	0.8694
Interaction p-value									0.6361
Region									
North America	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.39	0.33, 9.34	0.6763
Europe	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.94	0.65, 7.10	0.2433
Rest of World	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.29	0.01, 7.48	0.4019
Interaction p-value									0.4957

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bd 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Body image
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	10 (19.6)	NE (NE, NE)	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	1.08	0.36, 3.95	0.8910
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	1.31	0.45, 4.30	0.6231
Interaction p-value									0.8139
Age group									
<65 years	61	12 (19.7)	NE (NE, NE)	46	8 (17.4)	NE (NE, NE)	0.93	0.38, 2.38	0.8725
>=65 years	27	7 (25.9)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	2.85	0.50, 53.25	0.2682
Interaction p-value									0.2926
Race group									
White	80	19 (23.8)	NE (NE, NE)	54	9 (16.7)	NE (NE, NE)	1.22	0.57, 2.85	0.6159
Other	8	0	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	15 (25.4)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.20	0.51, 3.16	0.6850
>6 months	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	19	2 (10.5)	NE (NE, NE)	1.10	0.21, 7.95	0.9108
Interaction p-value									0.9289
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	21.2 (4.8, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.16	0.76, 7.66	0.1545
PR/CR	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	0.55	0.16, 1.91	0.3319
Interaction p-value									0.0980
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	NE (NE, NE)	46	8 (17.4)	NE (NE, NE)	1.12	0.50, 2.75	0.7812
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.97	0.04, 24.43	0.9811
Interaction p-value									0.9185

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3be 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Symptom scale: Body image
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.06	0.10, 22.71	0.9649
Triplets	71	17 (23.9)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	1.10	0.49, 2.69	0.8315
Interaction p-value									0.9771
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	0	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	48	8 (16.7)	NE (NE, NE)	1.38	0.62, 3.35	0.4388
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	13	4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.49	0.14, 1.92	0.2832
BRCA2	56	12 (21.4)	NE (NE, NE)	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	1.68	0.62, 5.28	0.3189
Interaction p-value									0.1452
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	11 (17.7)	NE (NE, NE)	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	1.14	0.41, 3.63	0.8120
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	1.33	0.42, 5.00	0.6336
Interaction p-value									0.8453
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.71	0.25, 33.52	0.6125
Europe	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.00	0.38, 2.76	0.9995
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.69	0.27, 32.47	0.6122
Interaction p-value									0.8405

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3be 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Satisfaction with health care
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	15 (29.4)	21.1 (14.8, NE)	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	1.34	0.52, 4.13	0.5653
Female	37	11 (29.7)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	1.63	0.59, 5.18	0.3540
Interaction p-value									0.7924
Age group									
<65 years	61	18 (29.5)	21.1 (14.8, NE)	46	9 (19.6)	NE (NE, NE)	1.26	0.58, 2.95	0.5722
>=65 years	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	3.33	0.61, 61.74	0.1882
Interaction p-value									0.3512
Race group									
White	80	24 (30.0)	NE (NE, NE)	54	9 (16.7)	NE (NE, NE)	1.60	0.77, 3.65	0.2161
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.54	0.05, 11.69	0.6315
Interaction p-value									0.4293
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	17 (28.8)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.40	0.60, 3.62	0.4461
>6 months	29	9 (31.0)	NE (NE, NE)	19	3 (15.8)	NE (NE, NE)	1.66	0.49, 7.54	0.4356
Interaction p-value									0.8322
Best response on first-line treatment									
SD	44	19 (43.2)	14.8 (2.8, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	2.43	0.97, 7.36	0.0581
PR/CR	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	0.71	0.23, 2.40	0.5634
Interaction p-value									0.1116
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	25 (32.5)	NE (NE, NE)	46	9 (19.6)	NE (NE, NE)	1.43	0.69, 3.24	0.3496
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.97	0.04, 24.49	0.9821
Interaction p-value									0.7921

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bf 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Satisfaction with health care
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	23 (32.4)	NE (NE, NE)	43	10 (23.3)	NE (NE, NE)	1.18	0.57, 2.60	0.6629
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	24 (31.6)	21.1 (7.4, NE)	48	10 (20.8)	NE (NE, NE)	1.34	0.66, 2.95	0.4323
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	13	4 (30.8)	NE (NE, NE)	0.82	0.26, 3.03	0.7423
BRCA2	56	16 (28.6)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	1.82	0.74, 5.08	0.1972
Interaction p-value									0.3077
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	17 (27.4)	NE (NE, NE)	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	1.85	0.73, 5.65	0.2032
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	21.1 (5.7,21.1)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	0.99	0.33, 3.29	0.9846
Interaction p-value									0.4122
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	14 (29.8)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.35	0.56, 3.59	0.5129
Rest of World	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	1.05	0.30, 4.78	0.9477
Interaction p-value									0.7565

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bf 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Sexuality
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	11 (21.6)	NE (NE, NE)	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	0.94	0.34, 2.99	0.9081
Female	33	6 (18.2)	NE (NE, NE)	29	3 (10.3)	NE (NE, NE)	1.61	0.42, 7.66	0.4907
Interaction p-value									0.5421
Age group									
<65 years	59	15 (25.4)	NE (NE, NE)	45	8 (17.8)	NE (NE, NE)	1.25	0.54, 3.12	0.6013
>=65 years	25	2 (8.0)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	76	14 (18.4)	NE (NE, NE)	53	7 (13.2)	NE (NE, NE)	1.16	0.48, 3.06	0.7504
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.34	0.17, 27.16	0.7948
Interaction p-value									0.9051
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	58	13 (22.4)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.17	0.46, 3.32	0.7546
>6 months	26	4 (15.4)	NE (NE, NE)	19	2 (10.5)	NE (NE, NE)	1.28	0.25, 9.26	0.7712
Interaction p-value									0.9232
Best response on first-line treatment									
SD	42	10 (23.8)	NE (NE, NE)	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	1.58	0.53, 5.77	0.4278
PR/CR	42	7 (16.7)	NE (NE, NE)	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	0.90	0.27, 3.43	0.8632
Interaction p-value									0.5122
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	73	14 (19.2)	NE (NE, NE)	46	6 (13.0)	NE (NE, NE)	1.21	0.49, 3.44	0.6875
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.43	0.24, 10.88	0.6920
Interaction p-value									0.8738

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bg 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Sexuality
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	0.46	0.05, 3.84	0.4427
Triplets	67	14 (20.9)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	1.25	0.50, 3.52	0.6486
Interaction p-value									0.3747
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	73	16 (21.9)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.12	0.49, 2.76	0.8003
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	26	8 (30.8)	NE (NE, NE)	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.88	0.25, 4.03	0.8501
BRCA2	54	8 (14.8)	NE (NE, NE)	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	1.14	0.38, 3.78	0.8188
Interaction p-value									0.7706
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	60	11 (18.3)	NE (NE, NE)	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	1.25	0.45, 3.97	0.6766
(1) Restricted Activity	23	5 (21.7)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	0.97	0.24, 4.72	0.9624
Interaction p-value									0.7779
Region									
North America	19	3 (15.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.15, 24.19	0.8745
Europe	45	9 (20.0)	NE (NE, NE)	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	1.07	0.38, 3.19	0.9007
Rest of World	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.10	0.34, 40.35	0.4645
Interaction p-value									0.8439

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bg 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Bloating
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	15 (29.4)	NE (NE, NE)	28	9 (32.1)	12.1 (4.7, NE)	0.76	0.34, 1.81	0.5171
Female	37	14 (37.8)	14.7 (3.9, NE)	30	9 (30.0)	NE (NE, NE)	1.11	0.48, 2.67	0.8074
Interaction p-value									0.5267
Age group									
<65 years	61	20 (32.8)	15.7 (10.4, NE)	47	16 (34.0)	12.1 (4.7, NE)	0.77	0.40, 1.51	0.4417
>=65 years	27	9 (33.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.91	0.49, 12.50	0.3794
Interaction p-value									0.2592
Race group									
White	80	27 (33.8)	15.7 (10.4, NE)	55	18 (32.7)	12.1 (5.6, NE)	0.88	0.48, 1.62	0.6651
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	22 (37.3)	11.1 (4.2, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.42	0.69, 3.13	0.3507
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	8 (40.0)	12.1 (2.1,12.1)	0.38	0.13, 1.07	0.0656
Interaction p-value									0.0406*
Best response on first-line treatment									
SD	44	16 (36.4)	14.7 (4.2, NE)	30	8 (26.7)	12.1 (5.6, NE)	1.35	0.59, 3.34	0.4828
PR/CR	44	13 (29.5)	15.7 (10.4, NE)	28	10 (35.7)	6.0 (2.8, NE)	0.61	0.27, 1.43	0.2474
Interaction p-value									0.1867
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	15.7 (10.4, NE)	47	15 (31.9)	12.1 (5.6, NE)	0.83	0.44, 1.62	0.5738
Gemcit./Cisp. or Other	11	5 (45.5)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.51	0.37, 7.37	0.5687
Interaction p-value									0.4498

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bh 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Bloating
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.53	0.12, 2.68	0.4128
Triplets	71	24 (33.8)	15.7 (10.4, NE)	44	14 (31.8)	12.1 (5.6, NE)	0.93	0.49, 1.85	0.8288
Interaction p-value									0.5014
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.33	0.17, 26.98	0.8017
Measurable	76	26 (34.2)	14.7 (10.4, NE)	49	17 (34.7)	12.1 (5.6, NE)	0.89	0.49, 1.68	0.7226
Interaction p-value									0.7345
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	1.57	0.49, 6.96	0.4698
BRCA2	56	16 (28.6)	15.7 (10.4, NE)	43	14 (32.6)	12.1 (5.6, NE)	0.73	0.36, 1.53	0.4028
Interaction p-value									0.2910
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	20 (32.3)	15.7 (11.1, NE)	37	11 (29.7)	12.1 (5.6, NE)	1.13	0.55, 2.45	0.7420
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	14.7 (4.7, NE)	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	0.60	0.22, 1.71	0.3297
Interaction p-value									0.3235
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	5 (50.0)	5.6 (1.0, 5.6)	0.32	0.09, 1.12	0.0721
Europe	47	15 (31.9)	15.7 (10.4, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	1.20	0.55, 2.76	0.6524
Rest of World	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.82	0.24, 3.77	0.7763
Interaction p-value									0.2071

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bh 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Taste
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	2 (3.9)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age group									
<65 years	61	4 (6.6)	NE (NE, NE)	47	3 (6.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>=65 years	26	4 (15.4)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	79	6 (7.6)	NE (NE, NE)	55	2 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	58	3 (5.2)	NE (NE, NE)	38	2 (5.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	43	3 (7.0)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
PR/CR	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	76	6 (7.9)	NE (NE, NE)	47	3 (6.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bi 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Taste
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	0	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	70	6 (8.6)	NE (NE, NE)	44	3 (6.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	17.5 (17.5, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	75	6 (8.0)	NE (NE, NE)	49	2 (4.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	27	2 (7.4)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	56	6 (10.7)	NE (NE, NE)	43	2 (4.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	6 (9.7)	NE (NE, NE)	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
(1) Restricted Activity	24	2 (8.3)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Region									
North America	19	1 (5.3)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	38	1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	5.7 (1.9, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bi 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Indigestion
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	9 (17.6)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.95	0.31, 3.53	0.9360
Female	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.19	0.44, 3.50	0.7395
Interaction p-value									0.7823
Age group									
<65 years	61	11 (18.0)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.26, 1.49	0.2768
>=65 years	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	80	15 (18.8)	NE (NE, NE)	55	10 (18.2)	NE (NE, NE)	0.84	0.38, 1.93	0.6675
Other	8	4 (50.0)	8.3 (1.0, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	13 (22.0)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.10	0.45, 2.94	0.8353
>6 months	29	6 (20.7)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	11.1 (11.1, NE)	0.90	0.23, 4.32	0.8859
Interaction p-value									0.8154
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	0.85	0.30, 2.56	0.7644
PR/CR	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.28	0.42, 4.68	0.6765
Interaction p-value									0.6102
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.43, 2.44	0.9734
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.38	0.23, 10.47	0.7246
Interaction p-value									0.7397

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bj 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Indigestion
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	0.47	0.02, 11.91	0.5982
Triplets	71	16 (22.5)	NE (NE, NE)	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	0.90	0.40, 2.14	0.8047
Interaction p-value									0.6613
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	18 (23.7)	NE (NE, NE)	49	10 (20.4)	NE (NE, NE)	1.00	0.47, 2.26	1.0000
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	2.10	0.55, 13.71	0.2995
BRCA2	56	9 (16.1)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	0.80	0.29, 2.24	0.6544
Interaction p-value									0.2723
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	11 (17.7)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	1.24	0.45, 3.94	0.6866
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	17.5 (10.4, NE)	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	0.80	0.26, 2.68	0.7001
Interaction p-value									0.5769
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.62	0.12, 4.52	0.5977
Europe	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	0.70	0.26, 1.90	0.4728
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.9116

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bj 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Flatulence
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	8 (15.7)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.21	0.35, 5.54	0.7743
Female	37	14 (37.8)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	1.61	0.67, 4.25	0.2960
Interaction p-value									0.7332
Age group									
<65 years	61	16 (26.2)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.38	0.60, 3.40	0.4564
>=65 years	27	6 (22.2)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.17	0.27, 7.99	0.8456
Interaction p-value									0.8625
Race group									
White	80	18 (22.5)	NE (NE, NE)	55	10 (18.2)	NE (NE, NE)	1.08	0.51, 2.44	0.8442
Other	8	4 (50.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	14 (23.7)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.18	0.49, 3.13	0.7137
>6 months	29	8 (27.6)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.61	0.46, 7.38	0.4683
Interaction p-value									0.7049
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.24	0.79, 7.95	0.1341
PR/CR	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.77	0.28, 2.30	0.6237
Interaction p-value									0.1652
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	1.07	0.51, 2.40	0.8541
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bk 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Flatulence
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.29	0.04, 1.75	0.1704
Triplets	71	19 (26.8)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.55	0.68, 3.97	0.3104
Interaction p-value									0.0951
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.11	0.11, 23.89	0.9313
Measurable	76	20 (26.3)	NE (NE, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	1.33	0.62, 3.09	0.4675
Interaction p-value									0.8881
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	2.04	0.54, 13.33	0.3211
BRCA2	56	12 (21.4)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.24	0.50, 3.34	0.6497
Interaction p-value									0.5726
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	14 (22.6)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.15	0.48, 3.03	0.7662
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.79	0.51, 8.17	0.3746
Interaction p-value									0.5853
Region									
North America	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	5.6 (1.0, NE)	0.97	0.27, 4.51	0.9650
Europe	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.50	0.47, 5.64	0.4982
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.77	0.21, 3.60	0.7167
Interaction p-value									0.7615

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bk 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Weight loss
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	10 (19.6)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	4.25	0.81, 78.15	0.0960
Female	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	1.30	0.25, 9.45	0.7607
Interaction p-value									0.3689
Age group									
<65 years	61	9 (14.8)	NE (NE, NE)	47	3 (6.4)	NE (NE, NE)	1.98	0.58, 8.96	0.2871
>=65 years	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	80	14 (17.5)	NE (NE, NE)	55	3 (5.5)	NE (NE, NE)	2.56	0.83, 11.18	0.1088
Other	8	0	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	12 (20.3)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	2.16	0.68, 9.53	0.2035
>6 months	29	2 (6.9)	NE (NE, NE)	20	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.41	0.61, 15.96	0.2276
PR/CR	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	2.56	0.41, 49.06	0.3460
Interaction p-value									0.9645
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	13 (16.9)	NE (NE, NE)	47	3 (6.4)	NE (NE, NE)	2.05	0.65, 9.01	0.2336
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bl 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Weight loss
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	10 (14.1)	NE (NE, NE)	44	3 (6.8)	NE (NE, NE)	1.60	0.48, 7.20	0.4645
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	13 (17.1)	NE (NE, NE)	49	3 (6.1)	NE (NE, NE)	2.27	0.72, 10.01	0.1719
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	56	8 (14.3)	NE (NE, NE)	43	1 (2.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	10 (16.1)	NE (NE, NE)	37	1 (2.7)	NE (NE, NE)	5.27	1.003, 96.94	0.0495
(1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	1.04	0.20, 7.63	0.9600
Interaction p-value									0.2181
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	38	2 (5.3)	NE (NE, NE)	2.95	0.73, 19.61	0.1352
Rest of World	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.61	0.06, 13.23	0.6987
Interaction p-value									0.3069

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bl 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Weakness arms and legs
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	11 (21.6)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.24	0.42, 4.50	0.7059
Female	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	2.30	0.68, 10.38	0.1862
Interaction p-value									0.4864
Age group									
<65 years	61	13 (21.3)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.45	0.57, 4.15	0.4406
>=65 years	27	7 (25.9)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	2.72	0.48, 50.90	0.2910
Interaction p-value									0.5763
Race group									
White	80	17 (21.3)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	1.50	0.65, 3.89	0.3552
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	16 (27.1)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	2.02	0.79, 6.19	0.1475
>6 months	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	1.01	0.19, 7.28	0.9953
Interaction p-value									0.4975
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.57	0.52, 5.73	0.4367
PR/CR	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.81	0.55, 8.09	0.3442
Interaction p-value									0.8696
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	19 (24.7)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	2.05	0.82, 6.19	0.1301
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	0.46	0.02, 4.77	0.5088
Interaction p-value									0.2398

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bm 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Weakness arms and legs
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.01	0.10, 21.80	0.9925
Triplets	71	18 (25.4)	NE (NE, NE)	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	2.02	0.80, 6.13	0.1412
Interaction p-value									0.6135
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.51	0.02, 12.95	0.6393
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	1.89	0.80, 5.20	0.1553
Interaction p-value									0.3924
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	0.48	0.10, 2.43	0.3469
BRCA2	56	15 (26.8)	NE (NE, NE)	43	4 (9.3)	NE (NE, NE)	2.76	0.997, 9.68	0.0508
Interaction p-value									0.0711
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	15 (24.2)	NE (NE, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	1.48	0.60, 4.15	0.4073
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	2.96	0.48, 56.91	0.2697
Interaction p-value									0.5423
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.05	0.24, 7.18	0.9538
Europe	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.82	0.59, 6.72	0.3053
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.64	0.26, 31.44	0.6362
Interaction p-value									0.8662

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bn 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Dry mouth
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	5 (9.8)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.34	0.10, 1.13	0.0766
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.31, 2.77	0.8582
Interaction p-value									0.2228
Age group									
<65 years	61	9 (14.8)	NE (NE, NE)	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	0.61	0.23, 1.56	0.2924
>=65 years	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.45	0.10, 2.28	0.3079
Interaction p-value									0.7370
Race group									
White	80	10 (12.5)	NE (NE, NE)	55	12 (21.8)	NE (NE, NE)	0.43	0.18, 0.997	0.0491
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	8 (13.6)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.90	0.30, 2.99	0.8582
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	7 (35.0)	6.5 (1.8, NE)	0.31	0.09, 0.98	0.0467
Interaction p-value									0.1847
Best response on first-line treatment									
SD	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	0.77	0.27, 2.37	0.6393
PR/CR	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	0.38	0.11, 1.28	0.1177
Interaction p-value									0.3892
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	9 (11.7)	NE (NE, NE)	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	0.45	0.18, 1.17	0.0995
Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.49	0.33, 7.57	0.5999

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bn 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Dry mouth
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Interaction p-value									0.1842
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.83	0.14, 6.33	0.8416
Triplets	71	8 (11.3)	NE (NE, NE)	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	0.40	0.15, 1.07	0.0669
Interaction p-value									0.4822
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	0	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	13 (17.1)	NE (NE, NE)	49	11 (22.4)	NE (NE, NE)	0.63	0.28, 1.45	0.2743
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	19.4 (2.0, NE)	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	0.91	0.30, 3.33	0.8723
BRCA2	56	3 (5.4)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	0.23	0.05, 0.79	0.0186
Interaction p-value									0.1066
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	7 (11.3)	NE (NE, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	0.39	0.14, 1.04	0.0601
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	0.97	0.24, 4.76	0.9690
Interaction p-value									0.2923
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.46	0.10, 2.37	0.3304
Europe	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.61	0.20, 1.85	0.3777
Rest of World	21	3 (14.3)	19.4 (19.4, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.41	0.07, 3.10	0.3462
Interaction p-value									0.9144

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bn 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Troubled with side-effects
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	8 (15.7)	NE (NE, NE)	27	3 (11.1)	NE (NE, NE)	1.15	0.33, 5.28	0.8318
Female	36	12 (33.3)	21.2 (4.6, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	2.12	0.79, 6.68	0.1413
Interaction p-value									0.4858
Age group									
<65 years	60	10 (16.7)	NE (NE, NE)	46	6 (13.0)	NE (NE, NE)	1.11	0.41, 3.28	0.8341
>=65 years	27	10 (37.0)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.18	0.57, 14.21	0.2764
Interaction p-value									0.4580
Race group									
White	79	19 (24.1)	NE (NE, NE)	54	7 (13.0)	NE (NE, NE)	1.73	0.76, 4.43	0.2000
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.36	0.01, 9.23	0.4852
Interaction p-value									0.3109
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	17 (28.8)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	2.18	0.86, 6.63	0.1043
>6 months	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	19	3 (15.8)	NE (NE, NE)	0.54	0.10, 2.94	0.4593
Interaction p-value									0.1524
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	2.08	0.63, 9.31	0.2388
PR/CR	43	10 (23.3)	NE (NE, NE)	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	1.17	0.41, 3.75	0.7752
Interaction p-value									0.4954
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	76	16 (21.1)	NE (NE, NE)	46	6 (13.0)	NE (NE, NE)	1.45	0.59, 4.04	0.4290
Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	4.7 (2.8, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.20	0.43, 15.86	0.3481
Interaction p-value									0.6706

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bo 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Troubled with side-effects
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	6 (42.9)	4.7 (1.4, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	3.39	0.58, 64.05	0.1971
Triplets	70	14 (20.0)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	1.31	0.52, 3.72	0.5706
Interaction p-value									0.3932
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	10	0	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	20 (26.3)	NE (NE, NE)	48	6 (12.5)	NE (NE, NE)	2.06	0.87, 5.64	0.1031
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	13	1 (7.7)	NE (NE, NE)	2.34	0.41, 43.79	0.3794
BRCA2	55	13 (23.6)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.47	0.60, 3.93	0.4058
Interaction p-value									0.6800
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	61	12 (19.7)	NE (NE, NE)	36	7 (19.4)	NE (NE, NE)	0.99	0.40, 2.67	0.9892
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	5.53	1.01,102.60	0.0483
Interaction p-value									0.0940
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.09	0.24, 7.64	0.9147
Europe	46	10 (21.7)	NE (NE, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	1.96	0.65, 7.16	0.2368
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	4.7 (0.9, NE)	0.85	0.18, 5.95	0.8489
Interaction p-value									0.6877

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bo 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.16 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Future worries
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	8 (15.7)	NE (NE, NE)	27	1 (3.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	36	5 (13.9)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age group									
<65 years	60	9 (15.0)	NE (NE, NE)	46	5 (10.9)	NE (NE, NE)	1.15	0.39, 3.76	0.8034
>=65 years	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	79	12 (15.2)	NE (NE, NE)	54	5 (9.3)	NE (NE, NE)	1.41	0.52, 4.47	0.5076
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	9 (15.3)	NE (NE, NE)	38	4 (10.5)	NE (NE, NE)	1.32	0.43, 4.88	0.6408
>6 months	28	4 (14.3)	25.1 (25.1, NE)	19	1 (5.3)	NE (NE, NE)	2.04	0.30, 40.13	0.4975
Interaction p-value									0.7246
Best response on first-line treatment									
SD	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.61	0.65, 17.34	0.1878
PR/CR	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	27	3 (11.1)	NE (NE, NE)	0.79	0.19, 3.86	0.7493
Interaction p-value									0.2604
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	76	12 (15.8)	NE (NE, NE)	46	5 (10.9)	NE (NE, NE)	1.24	0.46, 3.91	0.6847
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bp 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.2.3.16 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Future worries
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	70	12 (17.1)	NE (NE, NE)	43	5 (11.6)	NE (NE, NE)	1.28	0.47, 4.04	0.6395
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	75	12 (16.0)	NE (NE, NE)	48	5 (10.4)	NE (NE, NE)	1.40	0.51, 4.42	0.5235
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	13	2 (15.4)	11.0 (11.0, NE)	0.71	0.14, 5.20	0.7056
BRCA2	55	9 (16.4)	NE (NE, NE)	43	2 (4.7)	NE (NE, NE)	3.01	0.77, 19.80	0.1192
Interaction p-value									0.2238
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	61	8 (13.1)	NE (NE, NE)	36	2 (5.6)	NE (NE, NE)	2.08	0.52, 13.86	0.3224
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.10	0.27, 5.40	0.8965
Interaction p-value									0.5494
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.91	0.28, 37.45	0.5413
Europe	46	8 (17.4)	25.1 (22.3, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	1.96	0.56, 8.99	0.3010
Rest of World	21	1 (4.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.26	0.01, 6.62	0.3591
Interaction p-value									0.4548

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bp 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.2.3.17 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26
Single item symptom scale: Planning of activities
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	14 (27.5)	26.9 (9.2, NE)	26	2 (7.7)	NE (NE, NE)	2.78	0.77, 17.77	0.1282
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.45	0.45, 5.45	0.5398
Interaction p-value									0.4940
Age group									
<65 years	61	12 (19.7)	26.9 (21.2, NE)	46	5 (10.9)	NE (NE, NE)	1.44	0.53, 4.55	0.4872
>=65 years	27	10 (37.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	3.30	0.63, 60.79	0.1827
Interaction p-value									0.4517
Race group									
White	80	20 (25.0)	NE (NE, NE)	53	6 (11.3)	NE (NE, NE)	1.84	0.78, 5.07	0.1715
Other	8	2 (25.0)	26.9 (1.0,26.9)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	17 (28.8)	26.9 (7.4, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	2.33	0.86, 8.12	0.1012
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	19	2 (10.5)	NE (NE, NE)	1.20	0.26, 8.44	0.8244
Interaction p-value									0.5195
Best response on first-line treatment									
SD	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	1.23	0.44, 3.93	0.6993
PR/CR	44	11 (25.0)	26.9 (26.9, NE)	26	1 (3.8)	NE (NE, NE)	5.40	1.04, 98.86	0.0432
Interaction p-value									0.1637
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	18 (23.4)	26.9 (21.2, NE)	45	5 (11.1)	NE (NE, NE)	1.67	0.66, 5.08	0.2951
Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	4.12	0.61, 80.60	0.1558
Interaction p-value									0.4380

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bq 18DEC2019:13:08 krgf001

Table 2.2.3.17 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=89) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=58) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	5 (35.7)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	2.73	0.44, 52.32	0.3123
Triplets	71	16 (22.5)	26.9 (21.2, NE)	42	5 (11.9)	NE (NE, NE)	1.50	0.58, 4.62	0.4188
Interaction p-value									0.6077
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	6	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	20 (26.3)	26.9 (21.2, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.69	0.71, 4.67	0.2453
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	26.9 (9.2, NE)	13	4 (30.8)	3.7 (2.0, NE)	0.52	0.15, 2.02	0.3225
BRCA2	56	15 (26.8)	NE (NE, NE)	42	2 (4.8)	NE (NE, NE)	5.05	1.42, 32.11	0.0096
Interaction p-value									0.0168*
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	14 (22.6)	26.9 (21.2, NE)	36	3 (8.3)	NE (NE, NE)	2.41	0.78, 10.51	0.1326
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.48	0.42, 6.84	0.5535
Interaction p-value									0.6016
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	12 (25.5)	26.9 (21.2, NE)	36	6 (16.7)	NE (NE, NE)	1.28	0.49, 3.70	0.6259
Rest of World	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3bq 18DEC2019:13:08 krgf001

Figure 2.2.4.1 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

62	47	33	23	18	13	9	7	6	5	5	5	5	5	4	3	3	3	3	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
37	26	15	9	5	5	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ea 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.2.4.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	19	11	8	6	6	5	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	14	6	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3eb 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.2.4.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating for Time on first-line treatment before randomisation=<=6 months
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

59	40	26	15	11	9	5	5	5	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
38	28	17	8	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ec 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.2.4.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating for Time on first-line treatment before randomisation=>6 months
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

29	24	18	15	13	11	8	6	3	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
20	13	7	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ed 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.2.4.5 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities for gBRCA mutation type by Myriad testing=BRCA1
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	23	17	14	12	7	7	7	6	4	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
13	10	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ee 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.2.4.6 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities for gBRCA mutation type by Myriad testing=BRCA2
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

56	41	33	21	17	15	11	7	7	7	7	4	4	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
42	34	23	12	5	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3ef 18DEC2019:13:08 krgf001

Anhang 4-G14.2: Verbesserungsrate

Table 2.4.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	7 (13.7)	28	0	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Sex: Female	37	2 (5.4)	30	5 (16.7)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Age group: <65 years	61	8 (13.1)	47	4 (8.5)	Odds Ratio [b]	1.54 (0.47, 5.64)	0.4808
					Relative Risk [d]	1.54 (0.52, 5.49)	0.4452
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.08, 0.16)	0.4452
Age group: >=65 years	27	1 (3.7)	11	1 (9.1)	Odds Ratio [b]	0.40 (0.03, 5.30)	0.4503
					Relative Risk [d]	0.41 (0.02, 9.69)	0.5197
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.31, 0.10)	0.5197
Race group: White	80	8 (10.0)	55	4 (7.3)	Odds Ratio [b]	1.34 (0.42, 4.87)	0.6264
					Relative Risk [d]	1.37 (0.46, 4.95)	0.5803
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.08, 0.12)	0.5803

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprda 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	1 (12.5)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.33 (0.02, 5.56)	0.4227
					Relative Risk [d]	0.38 (0.02, 7.52)	0.4449
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.76, 0.28)	0.4449
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	5 (8.5)	38	3 (7.9)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	4 (13.8)	20	2 (10.0)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Best response on first-line treatment: SD	44	3 (6.8)	30	3 (10.0)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprda 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	6 (13.6)	28	2 (7.1)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	7 (9.1)	47	3 (6.4)	Odds Ratio [a]	1.47 (0.39, 7.08)	0.5855
					Relative Risk [d]	1.42 (0.42, 6.37)	0.5855
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.08, 0.12)	0.5855
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [c]	NC	
					Relative Risk [d]	1.00 (0.14, 7.20)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.33, 0.33)	1.0000
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	3 (21.4)	9	0	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprda 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	6 (8.5)	44	3 (6.8)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.47 (0.05, 4.02)	0.4820
					Relative Risk [d]	0.55 (0.08, 3.65)	0.4880
					Risk Difference [g]	-0.15 (-0.59, 0.26)	0.4880
Disease at baseline: Measurable	76	7 (9.2)	49	3 (6.1)	Odds Ratio [b]	1.43 (0.40, 6.16)	0.5871
					Relative Risk [d]	1.50 (0.44, 6.73)	0.5278
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.07, 0.13)	0.5278
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	2 (7.1)	14	1 (7.1)	Odds Ratio [b]	0.85 (0.10, 9.96)	0.8809
					Relative Risk [d]	1.00 (0.10, 20.44)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.22, 0.16)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprda 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	7 (12.5)	43	4 (9.3)	Odds Ratio [b]	1.33 (0.39, 4.99)	0.6499
					Relative Risk [d]	1.34 (0.43, 4.86)	0.6133
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.10, 0.16)	0.6133
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	8 (12.9)	37	3 (8.1)	Odds Ratio [b]	1.54 (0.44, 6.59)	0.5128
					Relative Risk [d]	1.59 (0.49, 6.93)	0.4536
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.09, 0.17)	0.4536
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	0	21	2 (9.5)	Odds Ratio [b]	0.15 (0.00, 2.02)	0.1654
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Region: North America	20	0	10	0	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprda 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.1 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)			
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	4 (8.5)	38	4 (10.5)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	
Region: Rest of World	21	5 (23.8)	10	1 (10.0)	Odds Ratio	ID	
					Relative Risk	ID	
					Risk Difference	ID	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprda 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)			
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	11 (21.6)	28	9 (32.1)	Odds Ratio [a]	0.58 (0.20, 1.66)	0.3062
					Relative Risk [d]	0.67 (0.31, 1.47)	0.3062
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.32, 0.09)	0.3062
Sex: Female	37	14 (37.8)	30	9 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.42 (0.51, 4.06)	0.5005
					Relative Risk [d]	1.26 (0.65, 2.65)	0.5005
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.15, 0.30)	0.5005
Age group: <65 years	61	19 (31.1)	47	15 (31.9)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.43, 2.21)	0.9322
					Relative Risk [d]	0.98 (0.56, 1.75)	0.9322
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.19, 0.17)	0.9322
Age group: >=65 years	27	6 (22.2)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.76 (0.16, 4.28)	0.7421
					Relative Risk [d]	0.81 (0.26, 3.33)	0.7421
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.38, 0.23)	0.7421
Race group: White	80	21 (26.3)	55	18 (32.7)	Odds Ratio [b]	0.73 (0.35, 1.55)	0.4127
					Relative Risk [d]	0.80 (0.47, 1.38)	0.4161
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.22, 0.09)	0.4161

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	0	Odds Ratio [b]	7.00 (0.46,1050.97)	0.1758
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	17 (28.8)	38	13 (34.2)	Odds Ratio [a]	0.78 (0.32, 1.89)	0.5757
					Relative Risk [d]	0.84 (0.46, 1.57)	0.5757
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.25, 0.13)	0.5757
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	8 (27.6)	20	5 (25.0)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.32, 4.43)	0.8400
					Relative Risk [d]	1.10 (0.43, 3.20)	0.8400
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.23, 0.27)	0.8400
Best response on first-line treatment: SD	44	14 (31.8)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.87 (0.64, 5.94)	0.2552
					Relative Risk [d]	1.59 (0.73, 4.07)	0.2552
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.09, 0.31)	0.2552

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	11 (25.0)	28	12 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.44 (0.16, 1.22)	0.1153
					Relative Risk [d]	0.58 (0.29, 1.15)	0.1153
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.40, 0.04)	0.1153
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	21 (27.3)	47	16 (34.0)	Odds Ratio [a]	0.73 (0.33, 1.60)	0.4261
					Relative Risk [d]	0.80 (0.47, 1.40)	0.4261
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.24, 0.10)	0.4261
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	2.57 (0.38, 22.75)	0.3348
					Relative Risk [d]	2.00 (0.49, 12.42)	0.3348
					Risk Difference [g]	0.18 (-0.19, 0.53)	0.3348
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	3 (21.4)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	0.95 (0.13, 8.66)	0.9641
					Relative Risk [d]	0.96 (0.19, 6.29)	0.9641
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.38, 0.32)	0.9641

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	20 (28.2)	44	15 (34.1)	Odds Ratio [a]	0.76 (0.34, 1.72)	0.5039
					Relative Risk [d]	0.83 (0.48, 1.47)	0.5039
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.24, 0.11)	0.5039
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	5 (45.5)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.83 (0.11, 6.40)	0.8576
					Relative Risk [d]	0.91 (0.32, 3.24)	0.8576
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.50, 0.42)	0.8576
Disease at baseline: Measurable	76	20 (26.3)	49	14 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.89 (0.40, 2.02)	0.7824
					Relative Risk [d]	0.92 (0.52, 1.69)	0.7824
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.19, 0.13)	0.7824
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	11 (39.3)	14	6 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.86 (0.23, 3.26)	0.8243
					Relative Risk [d]	0.92 (0.44, 2.18)	0.8243
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.35, 0.27)	0.8243

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	12 (21.4)	43	11 (25.6)	Odds Ratio [a]	0.79 (0.31, 2.05)	0.6284
					Relative Risk [d]	0.84 (0.41, 1.75)	0.6284
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.21, 0.12)	0.6284
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	18 (29.0)	37	12 (32.4)	Odds Ratio [a]	0.85 (0.35, 2.09)	0.7224
					Relative Risk [d]	0.90 (0.49, 1.70)	0.7224
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.23, 0.15)	0.7224
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	21	6 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.79 (0.21, 3.01)	0.7254
					Relative Risk [d]	0.84 (0.30, 2.32)	0.7254
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.30, 0.21)	0.7254
Region: North America	20	7 (35.0)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.15 (0.40, 16.94)	0.3878
					Relative Risk [d]	1.75 (0.53, 10.33)	0.3878
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.20, 0.44)	0.3878

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	10 (21.3)	38	13 (34.2)	Odds Ratio [a]	0.52 (0.19, 1.36)	0.1828
					Relative Risk [d]	0.62 (0.30, 1.25)	0.1828
					Risk Difference [g]	-0.13 (-0.32, 0.06)	0.1828
Region: Rest of World	21	8 (38.1)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.44 (0.30, 8.17)	0.6574
					Relative Risk [d]	1.27 (0.47, 4.88)	0.6574
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.28, 0.40)	0.6574

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdb 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	9 (17.6)	28	3 (10.7)	Odds Ratio [a]	1.79 (0.48, 8.61)	0.4007
					Relative Risk [d]	1.65 (0.54, 6.98)	0.4007
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.10, 0.22)	0.4007
Sex: Female	37	4 (10.8)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	0.48 (0.11, 1.88)	0.2949
					Relative Risk [d]	0.54 (0.15, 1.72)	0.2949
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.28, 0.08)	0.2949
Age group: <65 years	61	9 (14.8)	47	8 (17.0)	Odds Ratio [a]	0.84 (0.30, 2.44)	0.7489
					Relative Risk [d]	0.87 (0.36, 2.15)	0.7489
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.17, 0.12)	0.7489
Age group: >=65 years	27	4 (14.8)	11	1 (9.1)	Odds Ratio [a]	1.74 (0.22, 36.32)	0.6252
					Relative Risk [d]	1.63 (0.28, 29.97)	0.6252
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.22, 0.26)	0.6252
Race group: White	80	11 (13.8)	55	9 (16.4)	Odds Ratio [b]	0.81 (0.32, 2.11)	0.6598
					Relative Risk [d]	0.84 (0.37, 1.95)	0.6757
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.16, 0.09)	0.6757

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	0	Odds Ratio [b]	2.69 (0.15,413.24)	0.5292
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	9 (15.3)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [a]	0.67 (0.23, 1.98)	0.4667
					Relative Risk [d]	0.72 (0.30, 1.77)	0.4667
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.23, 0.10)	0.4667
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	4 (13.8)	20	1 (5.0)	Odds Ratio [a]	3.04 (0.41, 62.05)	0.2974
					Relative Risk [d]	2.76 (0.45, 51.82)	0.2974
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.09, 0.26)	0.2974
Best response on first-line treatment: SD	44	8 (18.2)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	1.44 (0.41, 5.88)	0.5749
					Relative Risk [d]	1.36 (0.47, 4.74)	0.5749
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.13, 0.21)	0.5749

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	5 (11.4)	28	5 (17.9)	Odds Ratio [a]	0.59 (0.15, 2.33)	0.4421
					Relative Risk [d]	0.64 (0.19, 2.10)	0.4421
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.25, 0.10)	0.4421
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	11 (14.3)	47	5 (10.6)	Odds Ratio [a]	1.40 (0.47, 4.70)	0.5521
					Relative Risk [d]	1.34 (0.52, 4.04)	0.5521
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.09, 0.15)	0.5521
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.39 (0.04, 2.61)	0.3348
					Relative Risk [d]	0.50 (0.08, 2.04)	0.3348
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.53, 0.19)	0.3348
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	2 (14.3)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [b]	0.60 (0.08, 4.67)	0.6125
					Relative Risk [d]	0.64 (0.09, 4.61)	0.6273
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.43, 0.24)	0.6273

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	10 (14.1)	44	6 (13.6)	Odds Ratio [b]	1.01 (0.36, 3.06)	0.9835
					Relative Risk [d]	1.03 (0.41, 2.85)	0.9461
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.14, 0.13)	0.9461
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	1 (9.1)	6	1 (16.7)	Odds Ratio [b]	0.52 (0.04, 7.64)	0.6118
					Relative Risk [d]	0.55 (0.02, 12.19)	0.6496
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.49, 0.25)	0.6496
Disease at baseline: Measurable	76	12 (15.8)	49	8 (16.3)	Odds Ratio [b]	0.95 (0.37, 2.54)	0.9097
					Relative Risk [d]	0.97 (0.43, 2.31)	0.9363
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.15, 0.12)	0.9363
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	6 (21.4)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.64 (0.32, 12.36)	0.5710
					Relative Risk [d]	1.50 (0.40, 9.35)	0.5710
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.20, 0.29)	0.5710

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	6 (10.7)	43	7 (16.3)	Odds Ratio [a]	0.62 (0.18, 2.01)	0.4186
					Relative Risk [d]	0.66 (0.23, 1.84)	0.4186
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.20, 0.08)	0.4186
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	11 (17.7)	37	5 (13.5)	Odds Ratio [a]	1.38 (0.46, 4.72)	0.5764
					Relative Risk [d]	1.31 (0.52, 3.90)	0.5764
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.11, 0.18)	0.5764
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	2 (8.0)	21	4 (19.0)	Odds Ratio [a]	0.37 (0.05, 2.12)	0.2665
					Relative Risk [d]	0.42 (0.06, 1.94)	0.2665
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.33, 0.09)	0.2665
Region: North America	20	1 (5.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	0.49 (0.04, 6.61)	0.5586
					Relative Risk [d]	0.50 (0.02, 11.77)	0.6146
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.33, 0.14)	0.6146

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.3 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	8 (17.0)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [b]	0.77 (0.26, 2.26)	0.6333
					Relative Risk [d]	0.81 (0.33, 2.00)	0.6371
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.21, 0.13)	0.6371
Region: Rest of World	21	4 (19.0)	10	0	Odds Ratio [b]	5.40 (0.49,742.96)	0.1908
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdc 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	21 (41.2)	28	8 (28.6)	Odds Ratio [a]	1.75 (0.66, 4.91)	0.2617
					Relative Risk [d]	1.44 (0.77, 3.07)	0.2617
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.10, 0.33)	0.2617
Sex: Female	37	15 (40.5)	30	13 (43.3)	Odds Ratio [a]	0.89 (0.33, 2.38)	0.8178
					Relative Risk [d]	0.94 (0.53, 1.69)	0.8178
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.26, 0.21)	0.8178
Age group: <65 years	61	24 (39.3)	47	18 (38.3)	Odds Ratio [a]	1.05 (0.48, 2.30)	0.9119
					Relative Risk [d]	1.03 (0.64, 1.69)	0.9119
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.17, 0.19)	0.9119
Age group: >=65 years	27	12 (44.4)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	2.13 (0.49, 11.39)	0.3184
					Relative Risk [d]	1.63 (0.66, 6.15)	0.3184
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.17, 0.46)	0.3184
Race group: White	80	32 (40.0)	55	19 (34.5)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.62, 2.60)	0.5198
					Relative Risk [d]	1.16 (0.75, 1.87)	0.5198
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.11, 0.22)	0.5198

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	2 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.02, 7.54)	0.6179
					Relative Risk [d]	0.75 (0.25, 3.41)	0.6179
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.67, 0.46)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	25 (42.4)	38	14 (36.8)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.55, 2.95)	0.5869
					Relative Risk [d]	1.15 (0.70, 2.00)	0.5869
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.15, 0.25)	0.5869
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	11 (37.9)	20	7 (35.0)	Odds Ratio [a]	1.13 (0.35, 3.83)	0.8341
					Relative Risk [d]	1.08 (0.52, 2.50)	0.8341
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.25, 0.29)	0.8341
Best response on first-line treatment: SD	44	20 (45.5)	30	9 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.94 (0.74, 5.35)	0.1780
					Relative Risk [d]	1.52 (0.83, 3.07)	0.1780
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.07, 0.36)	0.1780

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	16 (36.4)	28	12 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.76 (0.29, 2.02)	0.5823
					Relative Risk [d]	0.85 (0.48, 1.57)	0.5823
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.29, 0.16)	0.5823
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	30 (39.0)	47	19 (40.4)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.45, 1.99)	0.8715
					Relative Risk [d]	0.96 (0.62, 1.54)	0.8715
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.19, 0.16)	0.8715
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	6 (54.5)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	5.40 (0.87, 47.79)	0.0713
					Relative Risk [d]	3.00 (0.91, 17.60)	0.0713
					Risk Difference [g]	0.36 (-0.03, 0.69)	0.0713
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	7 (50.0)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.36, 12.70)	0.4285
					Relative Risk [d]	1.50 (0.57, 5.63)	0.4285
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.25, 0.53)	0.4285

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	28 (39.4)	44	18 (40.9)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.44, 2.04)	0.8756
					Relative Risk [d]	0.96 (0.62, 1.56)	0.8756
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.20, 0.17)	0.8756
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.14, 11.06)	0.9004
					Relative Risk [d]	1.09 (0.29, 6.29)	0.9004
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.44, 0.46)	0.9004
Disease at baseline: Measurable	76	31 (40.8)	49	19 (38.8)	Odds Ratio [a]	1.09 (0.52, 2.29)	0.8223
					Relative Risk [d]	1.05 (0.68, 1.68)	0.8223
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.16, 0.19)	0.8223
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	13 (46.4)	14	5 (35.7)	Odds Ratio [a]	1.56 (0.42, 6.20)	0.5062
					Relative Risk [d]	1.30 (0.62, 3.39)	0.5062
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.21, 0.40)	0.5062

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdd 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	22 (39.3)	43	16 (37.2)	Odds Ratio [a]	1.09 (0.48, 2.50)	0.8331
					Relative Risk [d]	1.06 (0.64, 1.80)	0.8331
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.17, 0.21)	0.8331
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	26 (41.9)	37	14 (37.8)	Odds Ratio [a]	1.19 (0.52, 2.77)	0.6872
					Relative Risk [d]	1.11 (0.68, 1.91)	0.6872
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.16, 0.23)	0.6872
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	7 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.12 (0.33, 3.91)	0.8499
					Relative Risk [d]	1.08 (0.48, 2.56)	0.8499
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.25, 0.30)	0.8499
Region: North America	20	11 (55.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	2.85 (0.60, 16.38)	0.1907
					Relative Risk [d]	1.83 (0.77, 6.79)	0.1907
					Risk Difference [g]	0.25 (-0.13, 0.57)	0.1907

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdd 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.4.5.4 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	16 (34.0)	38	15 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.79 (0.32, 1.93)	0.6053
					Relative Risk [d]	0.86 (0.49, 1.53)	0.6053
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.26, 0.15)	0.6053
Region: Rest of World	21	9 (42.9)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.75 (0.37, 9.91)	0.4878
					Relative Risk [d]	1.43 (0.55, 5.41)	0.4878
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.24, 0.45)	0.4878

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdd 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.4.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	15 (29.4)	27	8 (29.6)	Odds Ratio [a]	0.99 (0.36, 2.84)	0.9840
					Relative Risk [d]	0.99 (0.50, 2.19)	0.9840
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.22, 0.20)	0.9840
Sex: Female	37	21 (56.8)	30	15 (50.0)	Odds Ratio [a]	1.31 (0.50, 3.48)	0.5812
					Relative Risk [d]	1.14 (0.72, 1.85)	0.5812
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.17, 0.30)	0.5812
Age group: <65 years	61	27 (44.3)	46	18 (39.1)	Odds Ratio [a]	1.24 (0.57, 2.71)	0.5941
					Relative Risk [d]	1.13 (0.72, 1.83)	0.5941
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.14, 0.24)	0.5941
Age group: >=65 years	27	9 (33.3)	11	5 (45.5)	Odds Ratio [a]	0.60 (0.14, 2.58)	0.4855
					Relative Risk [d]	0.73 (0.32, 1.92)	0.4855
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.45, 0.21)	0.4855
Race group: White	80	30 (37.5)	54	21 (38.9)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.46, 1.93)	0.8710
					Relative Risk [d]	0.96 (0.63, 1.52)	0.8710
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.18, 0.15)	0.8710

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprde 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	6 (75.0)	3	2 (66.7)	Odds Ratio [a]	1.50 (0.05, 27.72)	0.7849
					Relative Risk [d]	1.12 (0.51, 4.82)	0.7849
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.43, 0.67)	0.7849
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	23 (39.0)	38	15 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.98 (0.43, 2.28)	0.9615
					Relative Risk [d]	0.99 (0.60, 1.69)	0.9615
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.20, 0.19)	0.9615
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	13 (44.8)	19	8 (42.1)	Odds Ratio [a]	1.12 (0.35, 3.67)	0.8524
					Relative Risk [d]	1.06 (0.56, 2.22)	0.8524
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.26, 0.30)	0.8524
Best response on first-line treatment: SD	44	17 (38.6)	30	12 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.37, 2.47)	0.9061
					Relative Risk [d]	0.97 (0.55, 1.78)	0.9061
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.24, 0.21)	0.9061

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprde 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	19 (43.2)	27	11 (40.7)	Odds Ratio [a]	1.11 (0.42, 2.97)	0.8397
					Relative Risk [d]	1.06 (0.61, 1.97)	0.8397
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.21, 0.25)	0.8397
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	32 (41.6)	46	16 (34.8)	Odds Ratio [a]	1.33 (0.63, 2.88)	0.4546
					Relative Risk [d]	1.19 (0.76, 1.99)	0.4546
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.11, 0.24)	0.4546
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	11	7 (63.6)	Odds Ratio [a]	0.33 (0.05, 1.78)	0.1980
					Relative Risk [d]	0.57 (0.19, 1.34)	0.1980
					Risk Difference [g]	-0.27 (-0.63, 0.14)	0.1980
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	4 (28.6)	9	5 (55.6)	Odds Ratio [a]	0.32 (0.05, 1.79)	0.1960
					Relative Risk [d]	0.51 (0.16, 1.45)	0.1960
					Risk Difference [g]	-0.27 (-0.63, 0.14)	0.1960

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprde 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	30 (42.3)	43	16 (37.2)	Odds Ratio [a]	1.23 (0.57, 2.72)	0.5939
					Relative Risk [d]	1.14 (0.72, 1.89)	0.5939
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.14, 0.23)	0.5939
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	6 (54.5)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	1.20 (0.16, 9.35)	0.8576
					Relative Risk [d]	1.09 (0.43, 3.77)	0.8576
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.42, 0.50)	0.8576
Disease at baseline: Measurable	76	30 (39.5)	48	20 (41.7)	Odds Ratio [a]	0.91 (0.44, 1.92)	0.8085
					Relative Risk [d]	0.95 (0.62, 1.50)	0.8085
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.20, 0.15)	0.8085
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	10 (35.7)	13	3 (23.1)	Odds Ratio [a]	1.85 (0.44, 9.70)	0.4106
					Relative Risk [d]	1.55 (0.58, 6.06)	0.4106
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.19, 0.39)	0.4106

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprde 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	24 (42.9)	43	19 (44.2)	Odds Ratio [a]	0.95 (0.42, 2.12)	0.8948
					Relative Risk [d]	0.97 (0.62, 1.55)	0.8948
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.21, 0.18)	0.8948
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	23 (37.1)	36	15 (41.7)	Odds Ratio [a]	0.83 (0.36, 1.93)	0.6550
					Relative Risk [d]	0.89 (0.54, 1.52)	0.6550
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.25, 0.15)	0.6550
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	12 (48.0)	21	8 (38.1)	Odds Ratio [a]	1.50 (0.46, 5.00)	0.4990
					Relative Risk [d]	1.26 (0.65, 2.67)	0.4990
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.19, 0.37)	0.4990
Region: North America	20	9 (45.0)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	1.23 (0.26, 6.10)	0.7941
					Relative Risk [d]	1.12 (0.49, 3.34)	0.7941
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.32, 0.40)	0.7941

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprde 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.4.5.5 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	19 (40.4)	37	15 (40.5)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.41, 2.41)	0.9915
					Relative Risk [d]	1.00 (0.59, 1.72)	0.9915
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.21, 0.21)	0.9915
Region: Rest of World	21	8 (38.1)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.92 (0.20, 4.57)	0.9190
					Relative Risk [d]	0.95 (0.39, 2.88)	0.9190
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.38, 0.32)	0.9190

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprde 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.4.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	13 (25.5)	27	4 (14.8)	Odds Ratio [a]	1.97 (0.61, 7.64)	0.2659
					Relative Risk [d]	1.72 (0.68, 5.65)	0.2659
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.09, 0.28)	0.2659
Sex: Female	37	8 (21.6)	30	10 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.55 (0.18, 1.64)	0.2830
					Relative Risk [d]	0.65 (0.28, 1.44)	0.2830
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.33, 0.10)	0.2830
Age group: <65 years	61	13 (21.3)	46	10 (21.7)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.39, 2.52)	0.9575
					Relative Risk [d]	0.98 (0.47, 2.11)	0.9575
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.17, 0.15)	0.9575
Age group: >=65 years	27	8 (29.6)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.74 (0.17, 3.46)	0.6876
					Relative Risk [d]	0.81 (0.32, 2.54)	0.6876
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.40, 0.24)	0.6876
Race group: White	80	18 (22.5)	54	13 (24.1)	Odds Ratio [b]	0.91 (0.41, 2.06)	0.8182
					Relative Risk [d]	0.93 (0.50, 1.79)	0.8324
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.17, 0.13)	0.8324

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	3 (37.5)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	1.06 (0.09, 15.44)	0.9621
					Relative Risk [d]	1.12 (0.22, 18.00)	0.8978
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.57, 0.56)	0.8978
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	13 (22.0)	38	9 (23.7)	Odds Ratio [a]	0.91 (0.35, 2.46)	0.8500
					Relative Risk [d]	0.93 (0.45, 2.05)	0.8500
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.19, 0.15)	0.8500
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	8 (27.6)	19	5 (26.3)	Odds Ratio [a]	1.07 (0.29, 4.16)	0.9228
					Relative Risk [d]	1.05 (0.41, 3.03)	0.9228
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.25, 0.26)	0.9228
Best response on first-line treatment: SD	44	9 (20.5)	30	5 (16.7)	Odds Ratio [a]	1.29 (0.39, 4.61)	0.6812
					Relative Risk [d]	1.23 (0.47, 3.66)	0.6812
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.15, 0.21)	0.6812

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	12 (27.3)	27	9 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.75 (0.26, 2.16)	0.5885
					Relative Risk [d]	0.82 (0.40, 1.75)	0.5885
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.28, 0.15)	0.5885
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	46	11 (23.9)	Odds Ratio [b]	1.10 (0.48, 2.59)	0.8216
					Relative Risk [d]	1.09 (0.59, 2.15)	0.7985
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.14, 0.17)	0.7985
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [b]	0.35 (0.03, 2.61)	0.3093
					Relative Risk [d]	0.33 (0.02, 2.18)	0.2599
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.50, 0.15)	0.2599
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	0	9	1 (11.1)	Odds Ratio [b]	0.20 (0.00, 4.09)	0.2943
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	20 (28.2)	43	10 (23.3)	Odds Ratio [b]	1.27 (0.54, 3.09)	0.5844
					Relative Risk [d]	1.21 (0.64, 2.47)	0.5615
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.12, 0.21)	0.5615
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.57 (0.07, 4.43)	0.5861
					Relative Risk [d]	0.73 (0.22, 2.71)	0.5861
					Risk Difference [g]	-0.14 (-0.58, 0.33)	0.5861
Disease at baseline: Measurable	76	17 (22.4)	48	11 (22.9)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.41, 2.35)	0.9433
					Relative Risk [d]	0.98 (0.51, 1.98)	0.9433
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.16, 0.14)	0.9433
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	8 (28.6)	13	1 (7.7)	Odds Ratio [a]	4.80 (0.74, 94.71)	0.1067
					Relative Risk [d]	3.71 (0.79, 65.29)	0.1067
					Risk Difference [g]	0.21 (-0.05, 0.42)	0.1067

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	13 (23.2)	43	12 (27.9)	Odds Ratio [a]	0.78 (0.31, 1.96)	0.5950
					Relative Risk [d]	0.83 (0.42, 1.67)	0.5950
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.22, 0.12)	0.5950
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	15 (24.2)	36	11 (30.6)	Odds Ratio [a]	0.73 (0.29, 1.84)	0.4941
					Relative Risk [d]	0.79 (0.41, 1.59)	0.4941
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.25, 0.11)	0.4941
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	21	3 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.89 (0.43, 10.06)	0.4034
					Relative Risk [d]	1.68 (0.51, 7.23)	0.4034
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.14, 0.32)	0.4034
Region: North America	20	4 (20.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.58 (0.10, 3.61)	0.5469
					Relative Risk [d]	0.67 (0.18, 2.86)	0.5469
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.45, 0.21)	0.5469

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.6 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	11 (23.4)	37	8 (21.6)	Odds Ratio [a]	1.11 (0.40, 3.20)	0.8461
					Relative Risk [d]	1.08 (0.49, 2.54)	0.8461
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.17, 0.19)	0.8461
Region: Rest of World	21	6 (28.6)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.93 (0.18, 5.44)	0.9348
					Relative Risk [d]	0.95 (0.31, 3.81)	0.9348
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.37, 0.30)	0.9348

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdf 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	13 (25.5)	27	14 (51.9)	Odds Ratio [a]	0.32 (0.12, 0.84)	0.0209
					Relative Risk [d]	0.49 (0.26, 0.89)	0.0209
					Risk Difference [g]	-0.26 (-0.48, -0.04)	0.0209
Sex: Female	33	6 (18.2)	29	11 (37.9)	Odds Ratio [a]	0.36 (0.11, 1.13)	0.0809
					Relative Risk [d]	0.48 (0.18, 1.09)	0.0809
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.41, 0.02)	0.0809
Age group: <65 years	59	15 (25.4)	45	20 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.43 (0.18, 0.97)	0.0422
					Relative Risk [d]	0.57 (0.32, 0.98)	0.0422
					Risk Difference [g]	-0.19 (-0.37, -0.01)	0.0422
Age group: >=65 years	25	4 (16.0)	11	5 (45.5)	Odds Ratio [a]	0.23 (0.04, 1.11)	0.0674
					Relative Risk [d]	0.35 (0.10, 1.08)	0.0674
					Risk Difference [g]	-0.29 (-0.61, 0.02)	0.0674
Race group: White	76	19 (25.0)	53	24 (45.3)	Odds Ratio [b]	0.41 (0.19, 0.85)	0.0171
					Relative Risk [d]	0.55 (0.33, 0.90)	0.0165
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.37, -0.04)	0.0165

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	0	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.10 (0.00, 2.43)	0.1565
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	12 (20.7)	37	18 (48.6)	Odds Ratio [a]	0.28 (0.11, 0.67)	0.0045
					Relative Risk [d]	0.43 (0.22, 0.77)	0.0045
					Risk Difference [g]	-0.28 (-0.47, -0.09)	0.0045
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	26	7 (26.9)	19	7 (36.8)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.17, 2.28)	0.4790
					Relative Risk [d]	0.73 (0.29, 1.80)	0.4790
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.37, 0.17)	0.4790
Best response on first-line treatment: SD	42	12 (28.6)	29	13 (44.8)	Odds Ratio [a]	0.49 (0.18, 1.32)	0.1599
					Relative Risk [d]	0.64 (0.33, 1.20)	0.1599
					Risk Difference [g]	-0.16 (-0.38, 0.06)	0.1599

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	42	7 (16.7)	27	12 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.25 (0.08, 0.74)	0.0123
					Relative Risk [d]	0.38 (0.16, 0.81)	0.0123
					Risk Difference [g]	-0.28 (-0.49, -0.06)	0.0123
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	73	16 (21.9)	46	22 (47.8)	Odds Ratio [a]	0.31 (0.14, 0.68)	0.0033
					Relative Risk [d]	0.46 (0.26, 0.77)	0.0033
					Risk Difference [g]	-0.26 (-0.43, -0.09)	0.0033
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.87 (0.12, 6.14)	0.8901
					Relative Risk [d]	0.91 (0.21, 3.99)	0.8901
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.41, 0.35)	0.8901
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	2 (14.3)	8	4 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.17 (0.02, 1.18)	0.0733
					Relative Risk [d]	0.29 (0.05, 1.13)	0.0733
					Risk Difference [g]	-0.36 (-0.71, 0.03)	0.0733

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	67	16 (23.9)	43	19 (44.2)	Odds Ratio [a]	0.40 (0.17, 0.90)	0.0265
					Relative Risk [d]	0.54 (0.31, 0.93)	0.0265
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.38, -0.02)	0.0265
Disease at baseline: Non-measurable or NED	10	3 (30.0)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.86 (0.10, 8.70)	0.8895
					Relative Risk [d]	0.90 (0.20, 5.43)	0.8895
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.50, 0.40)	0.8895
Disease at baseline: Measurable	73	16 (21.9)	47	23 (48.9)	Odds Ratio [a]	0.29 (0.13, 0.64)	0.0021
					Relative Risk [d]	0.45 (0.26, 0.75)	0.0021
					Risk Difference [g]	-0.27 (-0.44, -0.10)	0.0021
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	26	5 (19.2)	12	3 (25.0)	Odds Ratio [a]	0.71 (0.14, 4.08)	0.6883
					Relative Risk [d]	0.77 (0.22, 3.27)	0.6883
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.37, 0.21)	0.6883

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	54	13 (24.1)	43	22 (51.2)	Odds Ratio [a]	0.30 (0.12, 0.71)	0.0056
					Relative Risk [d]	0.47 (0.26, 0.80)	0.0056
					Risk Difference [g]	-0.27 (-0.45, -0.08)	0.0056
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	60	14 (23.3)	36	16 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.38 (0.15, 0.92)	0.0321
					Relative Risk [d]	0.53 (0.29, 0.94)	0.0321
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.40, -0.02)	0.0321
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	23	5 (21.7)	20	9 (45.0)	Odds Ratio [a]	0.34 (0.08, 1.24)	0.1032
					Relative Risk [d]	0.48 (0.17, 1.16)	0.1032
					Risk Difference [g]	-0.23 (-0.50, 0.05)	0.1032
Region: North America	19	5 (26.3)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.54 (0.10, 2.82)	0.4531
					Relative Risk [d]	0.66 (0.22, 2.15)	0.4531
					Risk Difference [g]	-0.14 (-0.49, 0.21)	0.4531

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.7 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	45	11 (24.4)	36	15 (41.7)	Odds Ratio [a]	0.45 (0.17, 1.16)	0.0992
					Relative Risk [d]	0.59 (0.30, 1.11)	0.0992
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.37, 0.03)	0.0992
Region: Rest of World	20	3 (15.0)	10	6 (60.0)	Odds Ratio [a]	0.12 (0.02, 0.63)	0.0122
					Relative Risk [d]	0.25 (0.06, 0.73)	0.0122
					Risk Difference [g]	-0.45 (-0.74, -0.10)	0.0122

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdg 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	6 (11.8)	28	2 (7.1)	Odds Ratio [a]	1.73 (0.37, 12.42)	0.5043
					Relative Risk [d]	1.65 (0.41, 10.74)	0.5043
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.11, 0.17)	0.5043
Sex: Female	37	6 (16.2)	30	5 (16.7)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.26, 3.71)	0.9605
					Relative Risk [d]	0.97 (0.32, 3.09)	0.9605
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.19, 0.17)	0.9605
Age group: <65 years	61	9 (14.8)	47	7 (14.9)	Odds Ratio [b]	0.98 (0.35, 2.85)	0.9653
					Relative Risk [d]	0.99 (0.40, 2.59)	0.9839
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.14, 0.13)	0.9839
Age group: >=65 years	27	3 (11.1)	11	0	Odds Ratio [b]	3.29 (0.28,455.90)	0.3863
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Race group: White	80	11 (13.8)	55	6 (10.9)	Odds Ratio [b]	1.26 (0.46, 3.72)	0.6572
					Relative Risk [d]	1.26 (0.51, 3.47)	0.6225
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.09, 0.14)	0.6225

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	1 (12.5)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.33 (0.02, 5.56)	0.4227
					Relative Risk [d]	0.38 (0.02, 7.52)	0.4449
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.76, 0.28)	0.4449
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	5 (8.5)	38	5 (13.2)	Odds Ratio [a]	0.61 (0.16, 2.35)	0.4638
					Relative Risk [d]	0.64 (0.19, 2.17)	0.4638
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.19, 0.08)	0.4638
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	7 (24.1)	20	2 (10.0)	Odds Ratio [a]	2.86 (0.60, 20.84)	0.1949
					Relative Risk [d]	2.41 (0.66, 15.10)	0.1949
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.08, 0.34)	0.1949
Best response on first-line treatment: SD	44	6 (13.6)	30	2 (6.7)	Odds Ratio [a]	2.21 (0.47, 15.86)	0.3299
					Relative Risk [d]	2.05 (0.51, 13.33)	0.3299
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.08, 0.21)	0.3299

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	6 (13.6)	28	5 (17.9)	Odds Ratio [a]	0.73 (0.20, 2.77)	0.6299
					Relative Risk [d]	0.76 (0.25, 2.43)	0.6299
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.23, 0.13)	0.6299
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	12 (15.6)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [b]	1.22 (0.45, 3.59)	0.7035
					Relative Risk [d]	1.22 (0.51, 3.31)	0.6633
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.11, 0.15)	0.6633
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	0	11	1 (9.1)	Odds Ratio [b]	0.30 (0.00, 6.37)	0.4508
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	1 (7.1)	9	1 (11.1)	Odds Ratio [b]	0.63 (0.05, 8.73)	0.7087
					Relative Risk [d]	0.64 (0.03, 14.91)	0.7444
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.35, 0.21)	0.7444

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	11 (15.5)	44	6 (13.6)	Odds Ratio [b]	1.13 (0.41, 3.37)	0.8231
					Relative Risk [d]	1.14 (0.47, 3.10)	0.7842
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.12, 0.15)	0.7842
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	6	1 (16.7)	Odds Ratio [b]	0.96 (0.10, 12.60)	0.9755
					Relative Risk [d]	1.09 (0.13, 20.73)	0.9374
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.42, 0.37)	0.9374
Disease at baseline: Measurable	76	10 (13.2)	49	6 (12.2)	Odds Ratio [b]	1.06 (0.38, 3.17)	0.9179
					Relative Risk [d]	1.07 (0.43, 2.98)	0.8812
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.12, 0.13)	0.8812
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	4 (14.3)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.17, 7.95)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.22, 6.60)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.26, 0.21)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	8 (14.3)	43	5 (11.6)	Odds Ratio [a]	1.27 (0.39, 4.48)	0.6966
					Relative Risk [d]	1.23 (0.44, 3.82)	0.6966
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.11, 0.16)	0.6966
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	10 (16.1)	37	5 (13.5)	Odds Ratio [b]	1.18 (0.40, 3.88)	0.7688
					Relative Risk [d]	1.19 (0.46, 3.59)	0.7237
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.13, 0.16)	0.7237
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	1 (4.0)	21	2 (9.5)	Odds Ratio [b]	0.48 (0.04, 3.89)	0.4847
					Relative Risk [d]	0.42 (0.02, 4.10)	0.4486
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.24, 0.10)	0.4486
Region: North America	20	2 (10.0)	10	0	Odds Ratio [b]	2.84 (0.20,406.10)	0.4737
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.8 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	6 (12.8)	38	7 (18.4)	Odds Ratio [b]	0.66 (0.20, 2.09)	0.4739
					Relative Risk [d]	0.69 (0.24, 1.92)	0.4727
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.22, 0.10)	0.4727
Region: Rest of World	21	4 (19.0)	10	0	Odds Ratio [b]	5.40 (0.49,742.96)	0.1908
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdh 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	17 (33.3)	28	11 (39.3)	Odds Ratio [a]	0.77 (0.30, 2.04)	0.5979
					Relative Risk [d]	0.85 (0.47, 1.62)	0.5979
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.28, 0.16)	0.5979
Sex: Female	36	14 (38.9)	30	11 (36.7)	Odds Ratio [a]	1.10 (0.40, 3.03)	0.8529
					Relative Risk [d]	1.06 (0.57, 2.05)	0.8529
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.21, 0.25)	0.8529
Age group: <65 years	61	24 (39.3)	47	18 (38.3)	Odds Ratio [a]	1.05 (0.48, 2.30)	0.9119
					Relative Risk [d]	1.03 (0.64, 1.69)	0.9119
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.17, 0.19)	0.9119
Age group: >=65 years	26	7 (26.9)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.64 (0.14, 3.08)	0.5698
					Relative Risk [d]	0.74 (0.28, 2.35)	0.5698
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.43, 0.21)	0.5698
Race group: White	79	29 (36.7)	55	21 (38.2)	Odds Ratio [b]	0.94 (0.46, 1.91)	0.8573
					Relative Risk [d]	0.96 (0.62, 1.53)	0.8624
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.18, 0.15)	0.8624

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.64 (0.05, 9.66)	0.7284
					Relative Risk [d]	0.75 (0.10, 12.78)	0.7849
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.67, 0.43)	0.7849
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	20 (34.5)	38	17 (44.7)	Odds Ratio [a]	0.65 (0.28, 1.51)	0.3138
					Relative Risk [d]	0.77 (0.46, 1.29)	0.3138
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.30, 0.10)	0.3138
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	11 (37.9)	20	5 (25.0)	Odds Ratio [a]	1.83 (0.54, 6.92)	0.3384
					Relative Risk [d]	1.52 (0.66, 4.21)	0.3384
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.14, 0.38)	0.3384
Best response on first-line treatment: SD	43	15 (34.9)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.14 (0.74, 6.81)	0.1609
					Relative Risk [d]	1.74 (0.81, 4.42)	0.1609
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.06, 0.34)	0.1609

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	16 (36.4)	28	16 (57.1)	Odds Ratio [a]	0.43 (0.16, 1.12)	0.0834
					Relative Risk [d]	0.64 (0.38, 1.06)	0.0834
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.43, 0.03)	0.0834
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	27 (35.5)	47	16 (34.0)	Odds Ratio [a]	1.07 (0.50, 2.32)	0.8667
					Relative Risk [d]	1.04 (0.64, 1.77)	0.8667
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.16, 0.18)	0.8667
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	11	6 (54.5)	Odds Ratio [a]	0.48 (0.08, 2.58)	0.3904
					Relative Risk [d]	0.67 (0.22, 1.71)	0.3904
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.55, 0.23)	0.3904
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	4 (28.6)	9	4 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.08, 2.92)	0.4373
					Relative Risk [d]	0.64 (0.19, 2.11)	0.4373
					Risk Difference [g]	-0.16 (-0.54, 0.23)	0.4373

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	70	26 (37.1)	44	16 (36.4)	Odds Ratio [a]	1.03 (0.47, 2.28)	0.9331
					Relative Risk [d]	1.02 (0.63, 1.73)	0.9331
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.18, 0.19)	0.9331
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	5 (45.5)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.67 (0.22, 15.97)	0.6253
					Relative Risk [d]	1.36 (0.42, 7.60)	0.6253
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.36, 0.54)	0.6253
Disease at baseline: Measurable	75	26 (34.7)	49	19 (38.8)	Odds Ratio [a]	0.84 (0.40, 1.78)	0.6423
					Relative Risk [d]	0.89 (0.56, 1.46)	0.6423
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.22, 0.13)	0.6423
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	11 (40.7)	14	4 (28.6)	Odds Ratio [a]	1.72 (0.44, 7.56)	0.4385
					Relative Risk [d]	1.43 (0.61, 4.41)	0.4385
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.19, 0.40)	0.4385

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	19 (33.9)	43	18 (41.9)	Odds Ratio [a]	0.71 (0.31, 1.62)	0.4193
					Relative Risk [d]	0.81 (0.48, 1.36)	0.4193
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.27, 0.11)	0.4193
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	18 (29.0)	37	12 (32.4)	Odds Ratio [a]	0.85 (0.35, 2.09)	0.7224
					Relative Risk [d]	0.90 (0.49, 1.70)	0.7224
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.23, 0.15)	0.7224
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	12 (50.0)	21	10 (47.6)	Odds Ratio [a]	1.10 (0.34, 3.59)	0.8733
					Relative Risk [d]	1.05 (0.57, 2.00)	0.8733
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.26, 0.31)	0.8733
Region: North America	19	8 (42.1)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.70 (0.35, 9.81)	0.5195
					Relative Risk [d]	1.40 (0.53, 5.36)	0.5195
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.25, 0.45)	0.5195

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.9 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	14 (29.8)	38	15 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.65 (0.26, 1.60)	0.3496
					Relative Risk [d]	0.75 (0.41, 1.37)	0.3496
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.30, 0.11)	0.3496
Region: Rest of World	21	9 (42.9)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	1.12 (0.24, 5.54)	0.8801
					Relative Risk [d]	1.07 (0.46, 3.19)	0.8801
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.34, 0.37)	0.8801

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdi 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	11 (21.6)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.01 (0.33, 3.27)	0.9884
					Relative Risk [d]	1.01 (0.43, 2.65)	0.9884
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.20, 0.18)	0.9884
Sex: Female	37	8 (21.6)	30	9 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.64 (0.21, 1.95)	0.4341
					Relative Risk [d]	0.72 (0.30, 1.66)	0.4341
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.30, 0.13)	0.4341
Age group: <65 years	61	16 (26.2)	47	10 (21.3)	Odds Ratio [a]	1.32 (0.54, 3.33)	0.5491
					Relative Risk [d]	1.23 (0.63, 2.58)	0.5491
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.12, 0.21)	0.5491
Age group: >=65 years	27	3 (11.1)	11	5 (45.5)	Odds Ratio [a]	0.15 (0.02, 0.78)	0.0237
					Relative Risk [d]	0.24 (0.06, 0.82)	0.0237
					Risk Difference [g]	-0.34 (-0.64, -0.04)	0.0237
Race group: White	80	16 (20.0)	55	14 (25.5)	Odds Ratio [b]	0.73 (0.33, 1.65)	0.4495
					Relative Risk [d]	0.79 (0.42, 1.50)	0.4558
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.20, 0.09)	0.4558

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	3 (37.5)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	1.06 (0.09, 15.44)	0.9621
					Relative Risk [d]	1.12 (0.22, 18.00)	0.8978
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.57, 0.56)	0.8978
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	14 (23.7)	38	10 (26.3)	Odds Ratio [a]	0.87 (0.34, 2.27)	0.7737
					Relative Risk [d]	0.90 (0.45, 1.89)	0.7737
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.21, 0.15)	0.7737
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	5 (17.2)	20	5 (25.0)	Odds Ratio [a]	0.62 (0.15, 2.59)	0.5104
					Relative Risk [d]	0.69 (0.22, 2.19)	0.5104
					Risk Difference [g]	-0.08 (-0.32, 0.15)	0.5104
Best response on first-line treatment: SD	44	11 (25.0)	30	3 (10.0)	Odds Ratio [a]	3.00 (0.84, 14.26)	0.0945
					Relative Risk [d]	2.50 (0.87, 10.38)	0.0945
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.03, 0.32)	0.0945

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	8 (18.2)	28	12 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.30 (0.10, 0.85)	0.0237
					Relative Risk [d]	0.42 (0.19, 0.89)	0.0237
					Risk Difference [g]	-0.25 (-0.46, -0.03)	0.0237
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	47	13 (27.7)	Odds Ratio [a]	0.69 (0.29, 1.61)	0.3831
					Relative Risk [d]	0.75 (0.40, 1.45)	0.3831
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.23, 0.08)	0.3831
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.69 (0.22, 15.44)	0.6100
					Relative Risk [d]	1.50 (0.30, 9.82)	0.6100
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.27, 0.44)	0.6100
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	4 (28.6)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	1.40 (0.21, 12.19)	0.7333
					Relative Risk [d]	1.29 (0.31, 7.95)	0.7333
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.32, 0.40)	0.7333

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	15 (21.1)	44	12 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.71 (0.30, 1.73)	0.4525
					Relative Risk [d]	0.77 (0.40, 1.54)	0.4525
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.23, 0.10)	0.4525
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.14, 11.06)	0.9004
					Relative Risk [d]	1.09 (0.29, 6.29)	0.9004
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.44, 0.46)	0.9004
Disease at baseline: Measurable	76	15 (19.7)	49	12 (24.5)	Odds Ratio [a]	0.76 (0.32, 1.82)	0.5304
					Relative Risk [d]	0.81 (0.41, 1.61)	0.5304
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.20, 0.10)	0.5304
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	5 (17.9)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	1.30 (0.24, 10.06)	0.7673
					Relative Risk [d]	1.25 (0.31, 7.98)	0.7673
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.23, 0.25)	0.7673

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	13 (23.2)	43	13 (30.2)	Odds Ratio [a]	0.70 (0.28, 1.72)	0.4327
					Relative Risk [d]	0.77 (0.39, 1.50)	0.4327
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.25, 0.10)	0.4327
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	12 (19.4)	37	11 (29.7)	Odds Ratio [a]	0.57 (0.22, 1.47)	0.2415
					Relative Risk [d]	0.65 (0.32, 1.35)	0.2415
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.29, 0.07)	0.2415
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	21	4 (19.0)	Odds Ratio [a]	1.65 (0.42, 7.27)	0.4756
					Relative Risk [d]	1.47 (0.51, 4.99)	0.4756
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.16, 0.33)	0.4756
Region: North America	20	0	10	2 (20.0)	Odds Ratio [b]	0.08 (0.00, 1.16)	0.0654
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.10 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	13 (27.7)	38	11 (28.9)	Odds Ratio [b]	0.94 (0.37, 2.40)	0.8890
					Relative Risk [d]	0.96 (0.48, 1.94)	0.8957
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.21, 0.18)	0.8957
Region: Rest of World	21	6 (28.6)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [b]	1.43 (0.28, 9.15)	0.6754
					Relative Risk [d]	1.43 (0.41, 8.60)	0.6047
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.26, 0.37)	0.6047

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdj 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	22 (43.1)	28	9 (32.1)	Odds Ratio [a]	1.60 (0.62, 4.35)	0.3353
					Relative Risk [d]	1.34 (0.75, 2.70)	0.3353
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.12, 0.32)	0.3353
Sex: Female	37	8 (21.6)	30	7 (23.3)	Odds Ratio [a]	0.91 (0.28, 2.94)	0.8674
					Relative Risk [d]	0.93 (0.37, 2.37)	0.8674
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.22, 0.18)	0.8674
Age group: <65 years	61	22 (36.1)	47	14 (29.8)	Odds Ratio [a]	1.33 (0.59, 3.05)	0.4914
					Relative Risk [d]	1.21 (0.71, 2.17)	0.4914
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.12, 0.24)	0.4914
Age group: >=65 years	27	8 (29.6)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.89 (0.37, 14.27)	0.4563
					Relative Risk [d]	1.63 (0.50, 9.68)	0.4563
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.21, 0.37)	0.4563
Race group: White	80	29 (36.3)	55	15 (27.3)	Odds Ratio [b]	1.50 (0.72, 3.19)	0.2816
					Relative Risk [d]	1.33 (0.81, 2.32)	0.2715
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.07, 0.24)	0.2715

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	1 (12.5)	3	1 (33.3)	Odds Ratio [b]	0.33 (0.02, 5.56)	0.4227
					Relative Risk [d]	0.38 (0.02, 7.52)	0.4449
					Risk Difference [g]	-0.21 (-0.76, 0.28)	0.4449
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	21 (35.6)	38	10 (26.3)	Odds Ratio [a]	1.55 (0.64, 3.91)	0.3354
					Relative Risk [d]	1.35 (0.74, 2.70)	0.3354
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.10, 0.27)	0.3354
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	9 (31.0)	20	6 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.05 (0.31, 3.76)	0.9384
					Relative Risk [d]	1.03 (0.44, 2.66)	0.9384
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.26, 0.26)	0.9384
Best response on first-line treatment: SD	44	18 (40.9)	30	8 (26.7)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.71, 5.42)	0.2036
					Relative Risk [d]	1.53 (0.80, 3.32)	0.2036
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.08, 0.35)	0.2036

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	12 (27.3)	28	8 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.33, 2.77)	0.9046
					Relative Risk [d]	0.95 (0.45, 2.16)	0.9046
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.23, 0.19)	0.9046
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	47	13 (27.7)	Odds Ratio [a]	1.18 (0.54, 2.69)	0.6777
					Relative Risk [d]	1.13 (0.65, 2.07)	0.6777
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.13, 0.19)	0.6777
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	6 (54.5)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	3.20 (0.57, 21.47)	0.1900
					Relative Risk [d]	2.00 (0.71, 7.73)	0.1900
					Risk Difference [g]	0.27 (-0.14, 0.62)	0.1900
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	5 (35.7)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.11 (0.19, 7.12)	0.9067
					Relative Risk [d]	1.07 (0.34, 4.24)	0.9067
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.37, 0.39)	0.9067

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	24 (33.8)	44	13 (29.5)	Odds Ratio [a]	1.22 (0.54, 2.80)	0.6338
					Relative Risk [d]	1.14 (0.67, 2.09)	0.6338
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.14, 0.21)	0.6338
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.57 (0.07, 4.43)	0.5861
					Relative Risk [d]	0.73 (0.22, 2.71)	0.5861
					Risk Difference [g]	-0.14 (-0.58, 0.33)	0.5861
Disease at baseline: Measurable	76	26 (34.2)	49	13 (26.5)	Odds Ratio [a]	1.44 (0.66, 3.25)	0.3627
					Relative Risk [d]	1.29 (0.75, 2.36)	0.3627
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.09, 0.24)	0.3627
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	9 (32.1)	14	6 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.17, 2.42)	0.4970
					Relative Risk [d]	0.75 (0.33, 1.84)	0.4970
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.41, 0.19)	0.4970

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	20 (35.7)	43	10 (23.3)	Odds Ratio [a]	1.83 (0.76, 4.62)	0.1777
					Relative Risk [d]	1.54 (0.83, 3.10)	0.1777
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.06, 0.30)	0.1777
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	22 (35.5)	37	10 (27.0)	Odds Ratio [a]	1.48 (0.62, 3.73)	0.3807
					Relative Risk [d]	1.31 (0.72, 2.61)	0.3807
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.11, 0.26)	0.3807
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	21	6 (28.6)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.27, 3.62)	0.9658
					Relative Risk [d]	0.98 (0.38, 2.62)	0.9658
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.27, 0.25)	0.9658
Region: North America	20	5 (25.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.78 (0.14, 4.65)	0.7717
					Relative Risk [d]	0.83 (0.25, 3.42)	0.7717
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.40, 0.27)	0.7717

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.11 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	19 (40.4)	38	11 (28.9)	Odds Ratio [a]	1.67 (0.68, 4.24)	0.2688
					Relative Risk [d]	1.40 (0.78, 2.69)	0.2688
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.09, 0.31)	0.2688
Region: Rest of World	21	6 (28.6)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.60 (0.29, 12.68)	0.6047
					Relative Risk [d]	1.43 (0.41, 8.60)	0.6047
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.26, 0.37)	0.6047

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdk 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	14 (27.5)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.39 (0.48, 4.40)	0.5525
					Relative Risk [d]	1.28 (0.58, 3.28)	0.5525
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.15, 0.25)	0.5525
Sex: Female	37	13 (35.1)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.17 (0.73, 7.05)	0.1672
					Relative Risk [d]	1.76 (0.80, 4.50)	0.1672
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.07, 0.36)	0.1672
Age group: <65 years	61	16 (26.2)	47	10 (21.3)	Odds Ratio [a]	1.32 (0.54, 3.33)	0.5491
					Relative Risk [d]	1.23 (0.63, 2.58)	0.5491
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.12, 0.21)	0.5491
Age group: >=65 years	27	11 (40.7)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	3.09 (0.64, 22.94)	0.1687
					Relative Risk [d]	2.24 (0.75, 12.97)	0.1687
					Risk Difference [g]	0.23 (-0.10, 0.48)	0.1687
Race group: White	80	23 (28.8)	55	10 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.82 (0.80, 4.35)	0.1551
					Relative Risk [d]	1.58 (0.85, 3.23)	0.1551
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.04, 0.24)	0.1551

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	2 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.02, 7.54)	0.6179
					Relative Risk [d]	0.75 (0.25, 3.41)	0.6179
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.67, 0.46)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	18 (30.5)	38	9 (23.7)	Odds Ratio [a]	1.41 (0.57, 3.71)	0.4612
					Relative Risk [d]	1.29 (0.67, 2.73)	0.4612
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.12, 0.24)	0.4612
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	9 (31.0)	20	3 (15.0)	Odds Ratio [a]	2.55 (0.64, 12.90)	0.1896
					Relative Risk [d]	2.07 (0.72, 8.48)	0.1896
					Risk Difference [g]	0.16 (-0.08, 0.38)	0.1896
Best response on first-line treatment: SD	44	12 (27.3)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.50 (0.51, 4.84)	0.4705
					Relative Risk [d]	1.36 (0.60, 3.55)	0.4705
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.13, 0.26)	0.4705

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	15 (34.1)	28	6 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.65, 6.04)	0.2430
					Relative Risk [d]	1.59 (0.74, 4.02)	0.2430
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.09, 0.32)	0.2430
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	23 (29.9)	47	11 (23.4)	Odds Ratio [a]	1.39 (0.62, 3.30)	0.4304
					Relative Risk [d]	1.28 (0.71, 2.49)	0.4304
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.10, 0.22)	0.4304
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	11	1 (9.1)	Odds Ratio [a]	5.71 (0.67, 125.33)	0.1168
					Relative Risk [d]	4.00 (0.73, 71.79)	0.1168
					Risk Difference [g]	0.27 (-0.07, 0.59)	0.1168
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	3 (21.4)	9	2 (22.2)	Odds Ratio [a]	0.95 (0.13, 8.66)	0.9641
					Relative Risk [d]	0.96 (0.19, 6.29)	0.9641
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.38, 0.32)	0.9641

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	23 (32.4)	44	10 (22.7)	Odds Ratio [a]	1.63 (0.70, 3.99)	0.2605
					Relative Risk [d]	1.43 (0.78, 2.87)	0.2605
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.07, 0.26)	0.2605
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	1 (16.7)	Odds Ratio [a]	2.86 (0.30, 65.39)	0.3803
					Relative Risk [d]	2.18 (0.43, 37.66)	0.3803
					Risk Difference [g]	0.20 (-0.27, 0.56)	0.3803
Disease at baseline: Measurable	76	23 (30.3)	49	10 (20.4)	Odds Ratio [a]	1.69 (0.74, 4.10)	0.2171
					Relative Risk [d]	1.48 (0.80, 3.01)	0.2171
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.06, 0.25)	0.2171
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	10 (35.7)	14	5 (35.7)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.26, 4.01)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.44, 2.69)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.31, 0.29)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	15 (26.8)	43	7 (16.3)	Odds Ratio [a]	1.88 (0.71, 5.40)	0.2074
					Relative Risk [d]	1.65 (0.77, 3.98)	0.2074
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.06, 0.26)	0.2074
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	14 (22.6)	37	5 (13.5)	Odds Ratio [a]	1.87 (0.64, 6.24)	0.2582
					Relative Risk [d]	1.67 (0.70, 4.83)	0.2582
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.07, 0.24)	0.2582
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	13 (52.0)	21	7 (33.3)	Odds Ratio [a]	2.17 (0.66, 7.48)	0.2012
					Relative Risk [d]	1.56 (0.79, 3.49)	0.2012
					Risk Difference [g]	0.19 (-0.10, 0.45)	0.2012
Region: North America	20	5 (25.0)	10	0	Odds Ratio [b]	7.45 (0.71,1017.53)	0.1026
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.12 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	14 (29.8)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [b]	1.55 (0.59, 4.27)	0.3737
					Relative Risk [d]	1.41 (0.68, 3.21)	0.3578
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.10, 0.27)	0.3578
Region: Rest of World	21	8 (38.1)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [b]	0.91 (0.21, 4.17)	0.8999
					Relative Risk [d]	0.95 (0.39, 2.88)	0.9190
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.38, 0.32)	0.9190

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdl 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	18 (35.3)	28	5 (17.9)	Odds Ratio [a]	2.51 (0.86, 8.47)	0.0942
					Relative Risk [d]	1.98 (0.90, 5.48)	0.0942
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.03, 0.36)	0.0942
Sex: Female	37	10 (27.0)	30	14 (46.7)	Odds Ratio [a]	0.42 (0.15, 1.16)	0.0953
					Relative Risk [d]	0.58 (0.29, 1.10)	0.0953
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.42, 0.03)	0.0953
Age group: <65 years	61	24 (39.3)	47	15 (31.9)	Odds Ratio [a]	1.38 (0.63, 3.12)	0.4243
					Relative Risk [d]	1.23 (0.74, 2.14)	0.4243
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.11, 0.25)	0.4243
Age group: >=65 years	27	4 (14.8)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.30 (0.06, 1.58)	0.1531
					Relative Risk [d]	0.41 (0.11, 1.45)	0.1531
					Risk Difference [g]	-0.22 (-0.53, 0.07)	0.1531
Race group: White	80	24 (30.0)	55	17 (30.9)	Odds Ratio [a]	0.96 (0.46, 2.04)	0.9102
					Relative Risk [d]	0.97 (0.58, 1.67)	0.9102
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.17, 0.15)	0.9102

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	2 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.50 (0.02, 7.54)	0.6179
					Relative Risk [d]	0.75 (0.25, 3.41)	0.6179
					Risk Difference [g]	-0.17 (-0.67, 0.46)	0.6179
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	18 (30.5)	38	12 (31.6)	Odds Ratio [a]	0.95 (0.40, 2.33)	0.9114
					Relative Risk [d]	0.97 (0.53, 1.84)	0.9114
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.20, 0.17)	0.9114
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	10 (34.5)	20	7 (35.0)	Odds Ratio [a]	0.98 (0.30, 3.32)	0.9702
					Relative Risk [d]	0.99 (0.45, 2.30)	0.9702
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.28, 0.26)	0.9702
Best response on first-line treatment: SD	44	16 (36.4)	30	8 (26.7)	Odds Ratio [a]	1.57 (0.58, 4.50)	0.3785
					Relative Risk [d]	1.36 (0.69, 2.99)	0.3785
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.12, 0.30)	0.3785

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	12 (27.3)	28	11 (39.3)	Odds Ratio [a]	0.58 (0.21, 1.59)	0.2890
					Relative Risk [d]	0.69 (0.35, 1.38)	0.2890
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.34, 0.10)	0.2890
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	47	15 (31.9)	Odds Ratio [a]	0.97 (0.44, 2.13)	0.9309
					Relative Risk [d]	0.98 (0.58, 1.72)	0.9309
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.18, 0.16)	0.9309
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.17, 5.88)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.30, 3.32)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.39, 0.39)	1.0000
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	3 (21.4)	9	4 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.34 (0.05, 2.10)	0.2446
					Relative Risk [d]	0.48 (0.12, 1.71)	0.2446
					Risk Difference [g]	-0.23 (-0.59, 0.15)	0.2446

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	24 (33.8)	44	14 (31.8)	Odds Ratio [a]	1.09 (0.49, 2.48)	0.8257
					Relative Risk [d]	1.06 (0.63, 1.89)	0.8257
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.16, 0.19)	0.8257
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	7 (63.6)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	1.75 (0.23, 14.22)	0.5861
					Relative Risk [d]	1.27 (0.55, 4.30)	0.5861
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.33, 0.58)	0.5861
Disease at baseline: Measurable	76	20 (26.3)	49	15 (30.6)	Odds Ratio [a]	0.81 (0.37, 1.81)	0.6025
					Relative Risk [d]	0.86 (0.49, 1.55)	0.6025
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.21, 0.12)	0.6025
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	11 (39.3)	14	2 (14.3)	Odds Ratio [a]	3.88 (0.84, 28.12)	0.0849
					Relative Risk [d]	2.75 (0.89, 16.23)	0.0849
					Risk Difference [g]	0.25 (-0.04, 0.48)	0.0849

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdm 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	16 (28.6)	43	17 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.61 (0.26, 1.42)	0.2523
					Relative Risk [d]	0.72 (0.41, 1.27)	0.2523
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.30, 0.08)	0.2523
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	19 (30.6)	37	10 (27.0)	Odds Ratio [a]	1.19 (0.49, 3.03)	0.7010
					Relative Risk [d]	1.13 (0.61, 2.29)	0.7010
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.15, 0.21)	0.7010
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	9 (42.9)	Odds Ratio [a]	0.75 (0.22, 2.47)	0.6352
					Relative Risk [d]	0.84 (0.40, 1.77)	0.6352
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.34, 0.21)	0.6352
Region: North America	20	5 (25.0)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	1.33 (0.23, 10.80)	0.7580
					Relative Risk [d]	1.25 (0.33, 7.68)	0.7580
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.29, 0.34)	0.7580

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdm 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.4.5.13 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	16 (34.0)	38	15 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.79 (0.32, 1.93)	0.6053
					Relative Risk [d]	0.86 (0.49, 1.53)	0.6053
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.26, 0.15)	0.6053
Region: Rest of World	21	7 (33.3)	10	2 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.00 (0.37, 15.65)	0.4349
					Relative Risk [d]	1.67 (0.50, 9.86)	0.4349
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.22, 0.42)	0.4349

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdm 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.4.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	16 (31.4)	28	4 (14.3)	Odds Ratio [a]	2.74 (0.88, 10.48)	0.0844
					Relative Risk [d]	2.20 (0.91, 7.10)	0.0844
					Risk Difference [g]	0.17 (-0.02, 0.34)	0.0844
Sex: Female	37	11 (29.7)	30	8 (26.7)	Odds Ratio [a]	1.16 (0.40, 3.49)	0.7818
					Relative Risk [d]	1.11 (0.52, 2.55)	0.7818
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.19, 0.24)	0.7818
Age group: <65 years	61	19 (31.1)	47	9 (19.1)	Odds Ratio [a]	1.91 (0.79, 4.91)	0.1541
					Relative Risk [d]	1.63 (0.84, 3.47)	0.1541
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.05, 0.28)	0.1541
Age group: >=65 years	27	8 (29.6)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	1.12 (0.25, 6.13)	0.8841
					Relative Risk [d]	1.09 (0.39, 4.27)	0.8841
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.31, 0.31)	0.8841
Race group: White	80	25 (31.3)	55	10 (18.2)	Odds Ratio [b]	1.99 (0.90, 4.67)	0.0914
					Relative Risk [d]	1.72 (0.93, 3.49)	0.0840
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.02, 0.27)	0.0840

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	2 (66.7)	Odds Ratio [b]	0.23 (0.01, 2.63)	0.2375
					Relative Risk [d]	0.38 (0.06, 1.99)	0.2053
					Risk Difference [g]	-0.42 (-0.85, 0.21)	0.2053
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	20 (33.9)	38	11 (28.9)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.53, 3.12)	0.6085
					Relative Risk [d]	1.17 (0.65, 2.27)	0.6085
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.14, 0.23)	0.6085
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	7 (24.1)	20	1 (5.0)	Odds Ratio [a]	6.05 (0.95,118.31)	0.0571
					Relative Risk [d]	4.83 (0.96, 86.70)	0.0571
					Risk Difference [g]	0.19 (-0.01, 0.38)	0.0571
Best response on first-line treatment: SD	44	11 (25.0)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	2.17 (0.66, 8.54)	0.2110
					Relative Risk [d]	1.87 (0.72, 6.27)	0.2110
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.07, 0.29)	0.2110

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	16 (36.4)	28	8 (28.6)	Odds Ratio [a]	1.43 (0.52, 4.12)	0.4918
					Relative Risk [d]	1.27 (0.65, 2.77)	0.4918
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.15, 0.29)	0.4918
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	47	10 (21.3)	Odds Ratio [a]	1.68 (0.73, 4.05)	0.2255
					Relative Risk [d]	1.46 (0.80, 2.95)	0.2255
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.06, 0.25)	0.2255
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	11	2 (18.2)	Odds Ratio [a]	1.69 (0.22, 15.44)	0.6100
					Relative Risk [d]	1.50 (0.30, 9.82)	0.6100
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.27, 0.44)	0.6100
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	4 (28.6)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.80 (0.13, 5.26)	0.8091
					Relative Risk [d]	0.86 (0.24, 3.54)	0.8091
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.43, 0.32)	0.8091

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	23 (32.4)	44	9 (20.5)	Odds Ratio [a]	1.86 (0.79, 4.70)	0.1591
					Relative Risk [d]	1.58 (0.84, 3.32)	0.1591
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.05, 0.27)	0.1591
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	1 (16.7)	Odds Ratio [a]	2.86 (0.30, 65.39)	0.3803
					Relative Risk [d]	2.18 (0.43, 37.66)	0.3803
					Risk Difference [g]	0.20 (-0.27, 0.56)	0.3803
Disease at baseline: Measurable	76	23 (30.3)	49	10 (20.4)	Odds Ratio [a]	1.69 (0.74, 4.10)	0.2171
					Relative Risk [d]	1.48 (0.80, 3.01)	0.2171
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.06, 0.25)	0.2171
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	7 (25.0)	14	3 (21.4)	Odds Ratio [a]	1.22 (0.28, 6.53)	0.7966
					Relative Risk [d]	1.17 (0.38, 4.79)	0.7966
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.25, 0.28)	0.7966

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdn 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth
(odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	18 (32.1)	43	9 (20.9)	Odds Ratio [a]	1.79 (0.72, 4.67)	0.2104
					Relative Risk [d]	1.54 (0.79, 3.27)	0.2104
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.07, 0.28)	0.2104
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	20 (32.3)	37	4 (10.8)	Odds Ratio [a]	3.93 (1.33, 14.50)	0.0118
					Relative Risk [d]	2.98 (1.24, 9.67)	0.0118
					Risk Difference [g]	0.21 (0.05, 0.36)	0.0118
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	21	8 (38.1)	Odds Ratio [a]	0.63 (0.18, 2.19)	0.4673
					Relative Risk [d]	0.74 (0.30, 1.72)	0.4673
					Risk Difference [g]	-0.10 (-0.37, 0.17)	0.4673
Region: North America	20	3 (15.0)	10	1 (10.0)	Odds Ratio [b]	1.27 (0.18, 14.48)	0.8210
					Relative Risk [d]	1.50 (0.22, 28.22)	0.6981
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.25, 0.28)	0.6981

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdn 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.4.5.14 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	16 (34.0)	38	8 (21.1)	Odds Ratio [b]	1.88 (0.73, 5.12)	0.1937
					Relative Risk [d]	1.62 (0.80, 3.61)	0.1821
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.06, 0.31)	0.1821
Region: Rest of World	21	8 (38.1)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [b]	1.35 (0.30, 6.87)	0.6996
					Relative Risk [d]	1.27 (0.47, 4.88)	0.6574
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.28, 0.40)	0.6574

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdn 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.4.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	18 (35.3)	27	10 (37.0)	Odds Ratio [a]	0.93 (0.35, 2.49)	0.8788
					Relative Risk [d]	0.95 (0.53, 1.87)	0.8788
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.24, 0.20)	0.8788
Sex: Female	36	11 (30.6)	30	12 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.66 (0.24, 1.83)	0.4230
					Relative Risk [d]	0.76 (0.38, 1.49)	0.4230
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.32, 0.14)	0.4230
Age group: <65 years	60	25 (41.7)	46	18 (39.1)	Odds Ratio [a]	1.11 (0.51, 2.45)	0.7920
					Relative Risk [d]	1.06 (0.67, 1.74)	0.7920
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.16, 0.21)	0.7920
Age group: >=65 years	27	4 (14.8)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.30 (0.06, 1.58)	0.1531
					Relative Risk [d]	0.41 (0.11, 1.45)	0.1531
					Risk Difference [g]	-0.22 (-0.53, 0.07)	0.1531
Race group: White	79	25 (31.6)	54	22 (40.7)	Odds Ratio [b]	0.68 (0.33, 1.38)	0.2825
					Relative Risk [d]	0.78 (0.49, 1.24)	0.2825
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.26, 0.07)	0.2825

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	4 (50.0)	3	0	Odds Ratio [b]	7.00 (0.46,1050.97)	0.1758
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	19 (32.2)	38	15 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.73 (0.31, 1.71)	0.4650
					Relative Risk [d]	0.82 (0.47, 1.43)	0.4650
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.27, 0.12)	0.4650
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	28	10 (35.7)	19	7 (36.8)	Odds Ratio [a]	0.95 (0.28, 3.27)	0.9371
					Relative Risk [d]	0.97 (0.45, 2.25)	0.9371
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.29, 0.26)	0.9371
Best response on first-line treatment: SD	44	16 (36.4)	30	10 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.43, 3.10)	0.7883
					Relative Risk [d]	1.09 (0.58, 2.17)	0.7883
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.19, 0.24)	0.7883

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	43	13 (30.2)	27	12 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.54 (0.20, 1.47)	0.2290
					Relative Risk [d]	0.68 (0.36, 1.29)	0.2290
					Risk Difference [g]	-0.14 (-0.37, 0.09)	0.2290
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	27 (35.5)	46	19 (41.3)	Odds Ratio [a]	0.78 (0.37, 1.67)	0.5242
					Relative Risk [d]	0.86 (0.55, 1.39)	0.5242
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.24, 0.12)	0.5242
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.59 (0.06, 4.48)	0.6100
					Relative Risk [d]	0.67 (0.10, 3.33)	0.6100
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.44, 0.27)	0.6100
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	3 (21.4)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.55 (0.08, 3.76)	0.5287
					Relative Risk [d]	0.64 (0.14, 2.84)	0.5287
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.49, 0.24)	0.5287

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	70	26 (37.1)	43	19 (44.2)	Odds Ratio [a]	0.75 (0.34, 1.62)	0.4586
					Relative Risk [d]	0.84 (0.54, 1.35)	0.4586
					Risk Difference [g]	-0.07 (-0.26, 0.11)	0.4586
Disease at baseline: Non-measurable or NED	10	6 (60.0)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	1.50 (0.19, 12.41)	0.6966
					Relative Risk [d]	1.20 (0.49, 4.11)	0.6966
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.38, 0.56)	0.6966
Disease at baseline: Measurable	76	23 (30.3)	48	19 (39.6)	Odds Ratio [a]	0.66 (0.31, 1.42)	0.2873
					Relative Risk [d]	0.76 (0.47, 1.26)	0.2873
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.27, 0.08)	0.2873
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	9 (32.1)	13	4 (30.8)	Odds Ratio [a]	1.07 (0.26, 4.78)	0.9298
					Relative Risk [d]	1.04 (0.42, 3.29)	0.9298
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.30, 0.30)	0.9298

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdo 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	55	17 (30.9)	43	17 (39.5)	Odds Ratio [a]	0.68 (0.29, 1.58)	0.3740
					Relative Risk [d]	0.78 (0.45, 1.36)	0.3740
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.28, 0.10)	0.3740
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	20 (32.8)	36	12 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.98 (0.41, 2.38)	0.9559
					Relative Risk [d]	0.98 (0.56, 1.84)	0.9559
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.20, 0.18)	0.9559
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	21	10 (47.6)	Odds Ratio [a]	0.62 (0.19, 2.02)	0.4253
					Relative Risk [d]	0.76 (0.36, 1.53)	0.4253
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.39, 0.17)	0.4253
Region: North America	20	8 (40.0)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.21, 4.99)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.41, 3.02)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.37, 0.35)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdo 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.4.5.15 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	46	16 (34.8)	37	15 (40.5)	Odds Ratio [a]	0.78 (0.32, 1.92)	0.5902
					Relative Risk [d]	0.86 (0.49, 1.52)	0.5902
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.27, 0.15)	0.5902
Region: Rest of World	21	5 (23.8)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	0.73 (0.14, 4.34)	0.7149
					Relative Risk [d]	0.79 (0.24, 3.27)	0.7149
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.41, 0.25)	0.7149

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdo 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.4.5.16 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	21 (41.2)	27	12 (44.4)	Odds Ratio [a]	0.87 (0.34, 2.27)	0.7813
					Relative Risk [d]	0.93 (0.55, 1.66)	0.7813
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.26, 0.19)	0.7813
Sex: Female	36	13 (36.1)	30	7 (23.3)	Odds Ratio [a]	1.86 (0.64, 5.74)	0.2576
					Relative Risk [d]	1.55 (0.73, 3.66)	0.2576
					Risk Difference [g]	0.13 (-0.10, 0.34)	0.2576
Age group: <65 years	60	26 (43.3)	46	16 (34.8)	Odds Ratio [a]	1.43 (0.65, 3.21)	0.3712
					Relative Risk [d]	1.25 (0.77, 2.10)	0.3712
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.10, 0.27)	0.3712
Age group: >=65 years	27	8 (29.6)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	1.12 (0.25, 6.13)	0.8841
					Relative Risk [d]	1.09 (0.39, 4.27)	0.8841
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.31, 0.31)	0.8841
Race group: White	79	28 (35.4)	54	16 (29.6)	Odds Ratio [b]	1.29 (0.62, 2.73)	0.4944
					Relative Risk [e]	1.20 (0.72, 1.99)	0.4804
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.11, 0.22)	0.4826

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdp 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.16 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	6 (75.0)	3	3 (100)	Odds Ratio [b]	0.37 (0.00, 6.57)	0.5292
					Relative Risk [e]	0.75 (0.50, 1.12)	0.1817
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	22 (37.3)	38	13 (34.2)	Odds Ratio [a]	1.14 (0.49, 2.72)	0.7577
					Relative Risk [d]	1.09 (0.64, 1.97)	0.7577
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.17, 0.22)	0.7577
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	28	12 (42.9)	19	6 (31.6)	Odds Ratio [a]	1.62 (0.49, 5.78)	0.4327
					Relative Risk [d]	1.36 (0.64, 3.32)	0.4327
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.17, 0.38)	0.4327
Best response on first-line treatment: SD	44	17 (38.6)	30	10 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.48, 3.40)	0.6410
					Relative Risk [d]	1.16 (0.63, 2.29)	0.6410
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.17, 0.27)	0.6410

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdp 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.16 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	43	17 (39.5)	27	9 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.31 (0.48, 3.67)	0.6000
					Relative Risk [d]	1.19 (0.64, 2.42)	0.6000
					Risk Difference [g]	0.06 (-0.17, 0.28)	0.6000
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	30 (39.5)	46	14 (30.4)	Odds Ratio [a]	1.49 (0.69, 3.31)	0.3109
					Relative Risk [d]	1.30 (0.79, 2.27)	0.3109
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.09, 0.26)	0.3109
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	11	5 (45.5)	Odds Ratio [a]	0.69 (0.12, 3.80)	0.6643
					Relative Risk [d]	0.80 (0.25, 2.29)	0.6643
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.48, 0.31)	0.6643
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	5 (35.7)	9	5 (55.6)	Odds Ratio [a]	0.44 (0.07, 2.43)	0.3488
					Relative Risk [d]	0.64 (0.23, 1.71)	0.3488
					Risk Difference [g]	-0.20 (-0.57, 0.21)	0.3488

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdp 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.16 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	70	29 (41.4)	43	13 (30.2)	Odds Ratio [a]	1.63 (0.74, 3.73)	0.2287
					Relative Risk [d]	1.37 (0.83, 2.45)	0.2287
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.07, 0.28)	0.2287
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	8 (72.7)	6	2 (33.3)	Odds Ratio [a]	5.33 (0.68, 57.45)	0.1134
					Relative Risk [d]	2.18 (0.85, 11.51)	0.1134
					Risk Difference [g]	0.39 (-0.09, 0.76)	0.1134
Disease at baseline: Measurable	75	26 (34.7)	48	16 (33.3)	Odds Ratio [a]	1.06 (0.50, 2.31)	0.8790
					Relative Risk [d]	1.04 (0.63, 1.78)	0.8790
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.16, 0.18)	0.8790
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	13 (46.4)	13	3 (23.1)	Odds Ratio [a]	2.89 (0.70, 14.99)	0.1447
					Relative Risk [d]	2.01 (0.81, 7.70)	0.1447
					Risk Difference [g]	0.23 (-0.08, 0.50)	0.1447

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdp 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.16 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	55	18 (32.7)	43	16 (37.2)	Odds Ratio [a]	0.82 (0.35, 1.90)	0.6440
					Relative Risk [d]	0.88 (0.51, 1.54)	0.6440
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.23, 0.14)	0.6440
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	23 (37.7)	36	13 (36.1)	Odds Ratio [a]	1.07 (0.46, 2.55)	0.8752
					Relative Risk [d]	1.04 (0.62, 1.87)	0.8752
					Risk Difference [g]	0.02 (-0.18, 0.21)	0.8752
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	21	6 (28.6)	Odds Ratio [a]	1.67 (0.49, 6.02)	0.4157
					Relative Risk [d]	1.40 (0.63, 3.53)	0.4157
					Risk Difference [g]	0.11 (-0.16, 0.38)	0.4157
Region: North America	20	6 (30.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.00 (0.20, 5.86)	1.0000
					Relative Risk [d]	1.00 (0.33, 3.99)	1.0000
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.36, 0.32)	1.0000

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdp 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 6 of 6

Table 2.4.5.16 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	46	15 (32.6)	37	12 (32.4)	Odds Ratio [a]	1.01 (0.40, 2.57)	0.9864
					Relative Risk [d]	1.01 (0.54, 1.93)	0.9864
					Risk Difference [g]	0.00 (-0.20, 0.20)	0.9864
Region: Rest of World	21	13 (61.9)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	2.44 (0.53, 12.27)	0.2517
					Relative Risk [d]	1.55 (0.76, 4.42)	0.2517
					Risk Difference [g]	0.22 (-0.15, 0.55)	0.2517

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdp 22JAN2020:18:25 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.4.5.17 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	51	15 (29.4)	26	8 (30.8)	Odds Ratio [a]	0.94 (0.34, 2.70)	0.9022
					Relative Risk [d]	0.96 (0.48, 2.10)	0.9022
					Risk Difference [g]	-0.01 (-0.24, 0.19)	0.9022
Sex: Female	37	13 (35.1)	30	12 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.81 (0.30, 2.21)	0.6824
					Relative Risk [d]	0.88 (0.47, 1.67)	0.6824
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.28, 0.18)	0.6824
Age group: <65 years	61	22 (36.1)	46	15 (32.6)	Odds Ratio [a]	1.17 (0.52, 2.65)	0.7094
					Relative Risk [d]	1.11 (0.65, 1.94)	0.7094
					Risk Difference [g]	0.03 (-0.15, 0.21)	0.7094
Age group: >=65 years	27	6 (22.2)	10	5 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.29 (0.06, 1.33)	0.1092
					Relative Risk [d]	0.44 (0.17, 1.23)	0.1092
					Risk Difference [g]	-0.28 (-0.60, 0.06)	0.1092
Race group: White	80	27 (33.8)	53	20 (37.7)	Odds Ratio [b]	0.84 (0.41, 1.73)	0.6338
					Relative Risk [d]	0.89 (0.57, 1.45)	0.6383
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.21, 0.12)	0.6383

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdq 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.17 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	1 (12.5)	3	0	Odds Ratio [b]	1.40 (0.06,226.09)	0.8452
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	59	19 (32.2)	37	13 (35.1)	Odds Ratio [a]	0.88 (0.37, 2.11)	0.7671
					Relative Risk [d]	0.92 (0.52, 1.68)	0.7671
					Risk Difference [g]	-0.03 (-0.23, 0.16)	0.7671
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	9 (31.0)	19	7 (36.8)	Odds Ratio [a]	0.77 (0.23, 2.66)	0.6771
					Relative Risk [d]	0.84 (0.37, 1.99)	0.6771
					Risk Difference [g]	-0.06 (-0.33, 0.21)	0.6771
Best response on first-line treatment: SD	44	18 (40.9)	30	6 (20.0)	Odds Ratio [a]	2.77 (0.98, 8.70)	0.0546
					Relative Risk [d]	2.05 (0.99, 5.10)	0.0546
					Risk Difference [g]	0.21 (-0.00, 0.40)	0.0546

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdq 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.17 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	44	10 (22.7)	26	14 (53.8)	Odds Ratio [a]	0.25 (0.09, 0.70)	0.0084
					Relative Risk [d]	0.42 (0.21, 0.80)	0.0084
					Risk Difference [g]	-0.31 (-0.53, -0.08)	0.0084
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	26 (33.8)	45	16 (35.6)	Odds Ratio [a]	0.92 (0.43, 2.02)	0.8411
					Relative Risk [d]	0.95 (0.58, 1.62)	0.8411
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.19, 0.15)	0.8411
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	11	4 (36.4)	Odds Ratio [a]	0.39 (0.04, 2.61)	0.3348
					Relative Risk [d]	0.50 (0.08, 2.04)	0.3348
					Risk Difference [g]	-0.18 (-0.53, 0.19)	0.3348
Type of previous chemotherapy: Doublets	14	4 (28.6)	9	3 (33.3)	Odds Ratio [a]	0.80 (0.13, 5.26)	0.8091
					Relative Risk [d]	0.86 (0.24, 3.54)	0.8091
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.43, 0.32)	0.8091

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdq 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.17 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	24 (33.8)	42	15 (35.7)	Odds Ratio [a]	0.92 (0.41, 2.07)	0.8365
					Relative Risk [d]	0.95 (0.57, 1.64)	0.8365
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.20, 0.16)	0.8365
Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	6	4 (66.7)	Odds Ratio [a]	0.29 (0.03, 2.17)	0.2286
					Relative Risk [d]	0.55 (0.18, 1.56)	0.2286
					Risk Difference [g]	-0.30 (-0.70, 0.19)	0.2286
Disease at baseline: Measurable	76	24 (31.6)	47	15 (31.9)	Odds Ratio [a]	0.98 (0.45, 2.18)	0.9690
					Relative Risk [d]	0.99 (0.59, 1.74)	0.9690
					Risk Difference [g]	-0.00 (-0.18, 0.16)	0.9690
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	10 (35.7)	13	2 (15.4)	Odds Ratio [a]	3.06 (0.65, 22.34)	0.1668
					Relative Risk [d]	2.32 (0.74, 13.72)	0.1668
					Risk Difference [g]	0.20 (-0.09, 0.44)	0.1668

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdq 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.17 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	16 (28.6)	42	17 (40.5)	Odds Ratio [a]	0.59 (0.25, 1.37)	0.2182
					Relative Risk [d]	0.71 (0.40, 1.24)	0.2182
					Risk Difference [g]	-0.12 (-0.31, 0.07)	0.2182
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	62	19 (30.6)	36	13 (36.1)	Odds Ratio [a]	0.78 (0.33, 1.88)	0.5793
					Relative Risk [d]	0.85 (0.48, 1.56)	0.5793
					Risk Difference [g]	-0.05 (-0.25, 0.13)	0.5793
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	20	7 (35.0)	Odds Ratio [a]	1.04 (0.30, 3.65)	0.9445
					Relative Risk [d]	1.03 (0.46, 2.42)	0.9445
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.27, 0.28)	0.9445
Region: North America	20	7 (35.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [a]	1.26 (0.25, 7.26)	0.7832
					Relative Risk [d]	1.17 (0.41, 4.55)	0.7832
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.31, 0.37)	0.7832

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdq 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.4.5.17 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	47	15 (31.9)	36	13 (36.1)	Odds Ratio [a]	0.83 (0.33, 2.09)	0.6890
					Relative Risk [d]	0.88 (0.48, 1.65)	0.6890
					Risk Difference [g]	-0.04 (-0.25, 0.16)	0.6890
Region: Rest of World	21	6 (28.6)	10	4 (40.0)	Odds Ratio [a]	0.60 (0.12, 3.05)	0.5281
					Relative Risk [d]	0.71 (0.26, 2.27)	0.5281
					Risk Difference [g]	-0.11 (-0.47, 0.23)	0.5281

Patients with baseline <10 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprdq 22JAN2020:18:25 krgf001

Anhang 4-G14.3: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	7 (13.7)	NE (NE, NE)	28	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age group									
<65 years	61	8 (13.1)	NE (NE, NE)	47	3 (6.4)	NE (NE, NE)	1.80	0.52, 8.24	0.3675
>=65 years	27	1 (3.7)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	0.36	0.01, 9.00	0.4745
Interaction p-value									0.3133
Race group									
White	80	8 (10.0)	NE (NE, NE)	55	3 (5.5)	NE (NE, NE)	1.63	0.47, 7.44	0.4593
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.27	0.01, 6.82	0.3701
Interaction p-value									0.2670
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	5 (8.5)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>6 months	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	44	3 (6.8)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
PR/CR	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	7 (9.1)	NE (NE, NE)	47	2 (4.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriba 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	6 (8.5)	NE (NE, NE)	44	2 (4.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.99	0.09, 21.31	0.9936
Measurable	76	7 (9.2)	NE (NE, NE)	49	3 (6.1)	NE (NE, NE)	1.37	0.38, 6.37	0.6425
Interaction p-value									0.8191
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	2 (7.1)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	0.78	0.07, 16.95	0.8458
BRCA2	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	43	3 (7.0)	NE (NE, NE)	1.63	0.45, 7.56	0.4674
Interaction p-value									0.6131
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	8 (12.9)	NE (NE, NE)	37	2 (5.4)	NE (NE, NE)	2.24	0.56, 14.85	0.2732
(1) Restricted Activity	25	0	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Region									
North America	20	0	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriba 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	11 (21.6)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	0.74	0.29, 2.01	0.5376
Female	37	11 (29.7)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	NE (NE, NE)	1.07	0.43, 2.78	0.8793
Interaction p-value									0.5791
Age group									
<65 years	61	16 (26.2)	NE (NE, NE)	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	0.84	0.40, 1.78	0.6370
>=65 years	27	6 (22.2)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	8.3 (NE, NE)	1.21	0.28, 8.27	0.8116
Interaction p-value									0.6750
Race group									
White	80	19 (23.8)	NE (NE, NE)	55	15 (27.3)	NE (NE, NE)	0.76	0.39, 1.53	0.4413
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	15 (25.4)	NE (NE, NE)	38	11 (28.9)	8.3 (8.3, NE)	0.83	0.38, 1.86	0.6434
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.30, 3.79	0.9851
Interaction p-value									0.8151
Best response on first-line treatment									
SD	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.33	0.51, 3.82	0.5661
PR/CR	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	28	9 (32.1)	8.3 (1.2, 8.3)	0.59	0.24, 1.48	0.2506
Interaction p-value									0.2245
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	19 (24.7)	NE (NE, NE)	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	0.77	0.38, 1.59	0.4646
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.72	0.29, 13.07	0.5470
Interaction p-value									0.4043

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.85	0.24, 37.45	0.5761
Triplets	71	18 (25.4)	NE (NE, NE)	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	0.74	0.36, 1.55	0.4156
Interaction p-value									0.4248
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.95	0.18, 6.88	0.9534
Measurable	76	18 (23.7)	NE (NE, NE)	49	13 (26.5)	NE (NE, NE)	0.85	0.42, 1.77	0.6481
Interaction p-value									0.9010
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	14	6 (42.9)	NE (NE, NE)	0.78	0.30, 2.28	0.6338
BRCA2	56	10 (17.9)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	0.89	0.35, 2.34	0.8085
Interaction p-value									0.8511
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	17 (27.4)	NE (NE, NE)	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	0.94	0.44, 2.14	0.8801
(1) Restricted Activity	25	4 (16.0)	NE (NE, NE)	21	5 (23.8)	8.3 (NE, NE)	0.55	0.13, 2.08	0.3685
Interaction p-value									0.4852
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.27, 8.17	0.8247
Europe	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	38	12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.54	0.22, 1.29	0.1650
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	3.27	0.58, 61.16	0.2026
Interaction p-value									0.1829

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	9 (17.6)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	1.51	0.45, 6.84	0.5216
Female	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	0.73	0.17, 3.07	0.6503
Interaction p-value									0.4445
Age group									
<65 years	61	9 (14.8)	NE (NE, NE)	47	6 (12.8)	NE (NE, NE)	1.02	0.37, 3.04	0.9716
>=65 years	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.64	0.24, 32.14	0.6412
Interaction p-value									0.6903
Race group									
White	80	11 (13.8)	NE (NE, NE)	55	7 (12.7)	NE (NE, NE)	1.01	0.40, 2.76	0.9755
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	9 (15.3)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	0.92	0.33, 2.73	0.8680
>6 months	29	4 (13.8)	NE (NE, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	2.33	0.34, 45.53	0.4148
Interaction p-value									0.4260
Best response on first-line treatment									
SD	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	1.78	0.51, 8.15	0.3755
PR/CR	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.67	0.18, 2.72	0.5585
Interaction p-value									0.3025
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	11 (14.3)	NE (NE, NE)	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	1.56	0.53, 5.65	0.4294
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.07, 3.33	0.5096
Interaction p-value									0.3287

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribc 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.20	0.12, 25.94	0.8779
Triplets	71	10 (14.1)	NE (NE, NE)	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	1.13	0.40, 3.64	0.8204
Interaction p-value									0.9626
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.46	0.02, 11.51	0.5827
Measurable	76	12 (15.8)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	1.24	0.48, 3.57	0.6617
Interaction p-value									0.5093
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	2.91	0.49, 54.92	0.2668
BRCA2	56	6 (10.7)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	0.68	0.21, 2.17	0.5030
Interaction p-value									0.1948
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	11 (17.7)	NE (NE, NE)	37	4 (10.8)	NE (NE, NE)	1.60	0.55, 5.77	0.4064
(1) Restricted Activity	25	2 (8.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	0.44	0.06, 2.69	0.3676
Interaction p-value									0.2293
Region									
North America	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.41	0.02, 10.39	0.5362
Europe	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	38	6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.00	0.35, 3.04	0.9994
Rest of World	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.5609

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribc 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	16 (31.4)	NE (NE, NE)	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	1.10	0.47, 2.86	0.8352
Female	37	13 (35.1)	NE (NE, NE)	30	12 (40.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.33, 1.60	0.4096
Interaction p-value									0.4785
Age group									
<65 years	61	18 (29.5)	NE (NE, NE)	47	16 (34.0)	NE (NE, NE)	0.67	0.34, 1.32	0.2404
>=65 years	27	11 (40.7)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.68	0.53, 7.44	0.4022
Interaction p-value									0.1872
Race group									
White	80	25 (31.3)	NE (NE, NE)	55	17 (30.9)	NE (NE, NE)	0.86	0.46, 1.61	0.6226
Other	8	4 (50.0)	NE (NE, NE)	3	2 (66.7)	3.7 (1.0, NE)	0.64	0.12, 4.61	0.6147
Interaction p-value									0.7541
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	20 (33.9)	NE (NE, NE)	38	13 (34.2)	NE (NE, NE)	0.85	0.43, 1.75	0.6455
>6 months	29	9 (31.0)	NE (NE, NE)	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	0.85	0.30, 2.53	0.7520
Interaction p-value									0.9967
Best response on first-line treatment									
SD	44	16 (36.4)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	NE (NE, NE)	1.23	0.54, 3.03	0.6341
PR/CR	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	0.59	0.27, 1.36	0.2104
Interaction p-value									0.2217
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	24 (31.2)	NE (NE, NE)	47	17 (36.2)	NE (NE, NE)	0.66	0.36, 1.26	0.2034
Gemcit./Cisp. or Other	11	5 (45.5)	4.7 (1.0, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	3.15	0.68, 21.97	0.1464
Interaction p-value									0.0666

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribd 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	6 (42.9)	4.7 (1.0, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	1.88	0.43, 12.89	0.4170
Triplets	71	22 (31.0)	NE (NE, NE)	44	17 (38.6)	NE (NE, NE)	0.62	0.33, 1.19	0.1467
Interaction p-value									0.1824
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.66	0.11, 4.99	0.6509
Measurable	76	26 (34.2)	NE (NE, NE)	49	17 (34.7)	NE (NE, NE)	0.88	0.48, 1.65	0.6857
Interaction p-value									0.7631
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	14	5 (35.7)	3.7 (1.0, NE)	0.88	0.32, 2.80	0.8150
BRCA2	56	18 (32.1)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	NE (NE, NE)	0.85	0.43, 1.75	0.6616
Interaction p-value									0.9646
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	21 (33.9)	NE (NE, NE)	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	0.96	0.48, 2.00	0.9000
(1) Restricted Activity	25	8 (32.0)	NE (NE, NE)	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	0.68	0.24, 1.96	0.4687
Interaction p-value									0.5984
Region									
North America	20	8 (40.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.95	0.27, 4.32	0.9340
Europe	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	38	14 (36.8)	NE (NE, NE)	0.68	0.32, 1.46	0.3251
Rest of World	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.39	0.35, 9.24	0.6664
Interaction p-value									0.6843

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribd 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	12 (23.5)	NE (NE, NE)	27	6 (22.2)	NE (NE, NE)	0.86	0.33, 2.48	0.7712
Female	37	17 (45.9)	7.4 (1.8, NE)	30	12 (40.0)	5.6 (3.7, NE)	1.05	0.51, 2.26	0.8935
Interaction p-value									0.7536
Age group									
<65 years	61	21 (34.4)	NE (NE, NE)	46	14 (30.4)	NE (NE, NE)	0.94	0.48, 1.90	0.8660
>=65 years	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.74	0.23, 2.78	0.6309
Interaction p-value									0.7336
Race group									
White	80	24 (30.0)	NE (NE, NE)	54	16 (29.6)	NE (NE, NE)	0.86	0.46, 1.65	0.6339
Other	8	5 (62.5)	1.9 (1.0, NE)	3	2 (66.7)	1.0 (1.0, NE)	0.74	0.16, 5.21	0.7314
Interaction p-value									0.8781
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	18 (30.5)	NE (NE, NE)	38	12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.87	0.42, 1.85	0.7088
>6 months	29	11 (37.9)	NE (NE, NE)	19	6 (31.6)	NE (NE, NE)	0.92	0.35, 2.67	0.8641
Interaction p-value									0.9336
Best response on first-line treatment									
SD	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.73	0.32, 1.73	0.4688
PR/CR	44	16 (36.4)	NE (NE, NE)	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	1.07	0.47, 2.65	0.8711
Interaction p-value									0.5301
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	25 (32.5)	NE (NE, NE)	46	12 (26.1)	NE (NE, NE)	1.07	0.55, 2.20	0.8562
Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	11	6 (54.5)	3.7 (1.0, NE)	0.58	0.15, 2.05	0.4016
Interaction p-value									0.4104

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribe 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.60	0.13, 3.07	0.5167
Triplets	71	23 (32.4)	NE (NE, NE)	43	13 (30.2)	NE (NE, NE)	0.90	0.46, 1.82	0.7534
Interaction p-value									0.6409
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	6 (54.5)	3.4 (1.0, NE)	6	3 (50.0)	5.6 (0.9, NE)	1.00	0.26, 4.72	0.9953
Measurable	76	23 (30.3)	NE (NE, NE)	48	15 (31.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.45, 1.67	0.6363
Interaction p-value									0.8429
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	13	3 (23.1)	NE (NE, NE)	1.00	0.29, 4.57	0.9949
BRCA2	56	19 (33.9)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	NE (NE, NE)	0.91	0.46, 1.85	0.7937
Interaction p-value									0.9080
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	18 (29.0)	NE (NE, NE)	36	11 (30.6)	NE (NE, NE)	0.88	0.42, 1.93	0.7436
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	NE (NE, NE)	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	0.83	0.32, 2.31	0.7157
Interaction p-value									0.9292
Region									
North America	20	7 (35.0)	7.4 (4.7, NE)	10	3 (30.0)	5.6 (1.0, NE)	0.86	0.24, 3.98	0.8241
Europe	47	16 (34.0)	NE (NE, NE)	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	0.97	0.46, 2.11	0.9457
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.64	0.17, 3.05	0.5431
Interaction p-value									0.8766

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribe 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	13 (25.5)	NE (NE, NE)	27	3 (11.1)	NE (NE, NE)	2.06	0.66, 8.98	0.2278
Female	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	30	9 (30.0)	NE (NE, NE)	0.51	0.18, 1.38	0.1855
Interaction p-value									0.0742
Age group									
<65 years	61	12 (19.7)	NE (NE, NE)	46	9 (19.6)	NE (NE, NE)	0.85	0.36, 2.10	0.7229
>=65 years	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.90	0.26, 4.12	0.8785
Interaction p-value									0.9476
Race group									
White	80	18 (22.5)	NE (NE, NE)	54	11 (20.4)	NE (NE, NE)	0.95	0.45, 2.08	0.8909
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.06, 13.24	0.7006
Interaction p-value									0.7414
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	12 (20.3)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	0.98	0.39, 2.65	0.9725
>6 months	29	8 (27.6)	NE (NE, NE)	19	5 (26.3)	NE (NE, NE)	0.82	0.27, 2.71	0.7258
Interaction p-value									0.8029
Best response on first-line treatment									
SD	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.41	0.46, 5.20	0.5615
PR/CR	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	0.66	0.26, 1.70	0.3734
Interaction p-value									0.3089
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	19 (24.7)	NE (NE, NE)	46	9 (19.6)	NE (NE, NE)	1.11	0.52, 2.59	0.7883
Gemcit./Cisp. or Other	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.24	0.01, 1.87	0.1780
Interaction p-value									0.1759

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribf 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Satisfaction with health care
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	0	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	19 (26.8)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	1.31	0.59, 3.18	0.5192
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	NE (NE, NE)	0.48	0.11, 2.46	0.3565
Measurable	76	16 (21.1)	NE (NE, NE)	48	9 (18.8)	NE (NE, NE)	1.03	0.46, 2.44	0.9432
Interaction p-value									0.3934
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	13	1 (7.7)	NE (NE, NE)	3.03	0.54, 56.74	0.2369
BRCA2	56	13 (23.2)	NE (NE, NE)	43	10 (23.3)	NE (NE, NE)	0.85	0.37, 1.99	0.6945
Interaction p-value									0.2171
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	14 (22.6)	NE (NE, NE)	36	9 (25.0)	NE (NE, NE)	0.77	0.34, 1.86	0.5551
(1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.41	0.37, 6.71	0.6211
Interaction p-value									0.4624
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.35	0.07, 1.92	0.2151
Europe	47	11 (23.4)	NE (NE, NE)	37	7 (18.9)	NE (NE, NE)	1.11	0.44, 3.03	0.8261
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.14	0.26, 7.76	0.8752
Interaction p-value									0.4649

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribf 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Sexuality
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	9 (17.6)	NE (NE, NE)	27	10 (37.0)	NE (NE, NE)	0.35	0.14, 0.88	0.0265
Female	33	5 (15.2)	NE (NE, NE)	29	10 (34.5)	NE (NE, NE)	0.32	0.10, 0.89	0.0296
Interaction p-value									0.8732
Age group									
<65 years	59	11 (18.6)	NE (NE, NE)	45	16 (35.6)	NE (NE, NE)	0.38	0.17, 0.82	0.0133
>=65 years	25	3 (12.0)	NE (NE, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.24	0.05, 1.09	0.0639
Interaction p-value									0.5915
Race group									
White	76	14 (18.4)	NE (NE, NE)	53	19 (35.8)	NE (NE, NE)	0.38	0.18, 0.75	0.0056
Other	8	0	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	58	9 (15.5)	NE (NE, NE)	37	14 (37.8)	NE (NE, NE)	0.30	0.12, 0.68	0.0041
>6 months	26	5 (19.2)	NE (NE, NE)	19	6 (31.6)	NE (NE, NE)	0.45	0.13, 1.49	0.1848
Interaction p-value									0.5878
Best response on first-line treatment									
SD	42	8 (19.0)	NE (NE, NE)	29	11 (37.9)	NE (NE, NE)	0.41	0.16, 1.03	0.0569
PR/CR	42	6 (14.3)	NE (NE, NE)	27	9 (33.3)	NE (NE, NE)	0.27	0.09, 0.76	0.0135
Interaction p-value									0.5531
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	73	12 (16.4)	NE (NE, NE)	46	17 (37.0)	NE (NE, NE)	0.31	0.14, 0.65	0.0019
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.53	0.07, 3.20	0.4822
Interaction p-value									0.5897

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribg 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26
Functional scale: Sexuality
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	0.23	0.01, 2.45	0.2189
Triplets	67	12 (17.9)	NE (NE, NE)	43	16 (37.2)	NE (NE, NE)	0.33	0.15, 0.70	0.0042
Interaction p-value									0.7836
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.68	0.11, 5.17	0.6747
Measurable	73	11 (15.1)	NE (NE, NE)	47	18 (38.3)	NE (NE, NE)	0.30	0.14, 0.63	0.0014
Interaction p-value									0.4059
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	26	3 (11.5)	NE (NE, NE)	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	0.34	0.06, 1.83	0.1959
BRCA2	54	10 (18.5)	NE (NE, NE)	43	17 (39.5)	NE (NE, NE)	0.35	0.16, 0.76	0.0081
Interaction p-value									0.9619
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	60	11 (18.3)	NE (NE, NE)	36	12 (33.3)	NE (NE, NE)	0.46	0.20, 1.06	0.0689
(1) Restricted Activity	23	3 (13.0)	NE (NE, NE)	20	8 (40.0)	2.8 (1.0, NE)	0.17	0.04, 0.59	0.0047
Interaction p-value									0.1896
Region									
North America	19	4 (21.1)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	NE (NE, NE)	0.34	0.08, 1.43	0.1345
Europe	45	8 (17.8)	NE (NE, NE)	36	12 (33.3)	NE (NE, NE)	0.41	0.16, 0.99	0.0477
Rest of World	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	2.8 (1.0, NE)	0.16	0.02, 0.84	0.0300
Interaction p-value									0.6291

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribg 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	6 (11.8)	NE (NE, NE)	28	1 (3.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age group									
<65 years	61	8 (13.1)	NE (NE, NE)	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.16	0.39, 3.85	0.7922
>=65 years	27	3 (11.1)	NE (NE, NE)	11	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	80	10 (12.5)	NE (NE, NE)	55	4 (7.3)	NE (NE, NE)	1.64	0.55, 5.97	0.3904
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.38	0.02, 9.70	0.5063
Interaction p-value									0.3560
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	4 (6.8)	NE (NE, NE)	38	3 (7.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	44	5 (11.4)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
PR/CR	44	6 (13.6)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	11 (14.3)	NE (NE, NE)	47	4 (8.5)	NE (NE, NE)	1.59	0.55, 5.76	0.4086
Gemcit./Cisp. or Other	11	0	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribh 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	0	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	71	11 (15.5)	NE (NE, NE)	44	4 (9.1)	NE (NE, NE)	1.64	0.56, 5.92	0.3804
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	0.97	0.09, 20.94	0.9828
Measurable	76	9 (11.8)	NE (NE, NE)	49	4 (8.2)	NE (NE, NE)	1.46	0.47, 5.38	0.5212
Interaction p-value									0.7707
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.18, 6.57	0.9136
BRCA2	56	7 (12.5)	NE (NE, NE)	43	3 (7.0)	NE (NE, NE)	1.74	0.48, 8.06	0.4084
Interaction p-value									0.5631
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	9 (14.5)	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	1.77	0.53, 7.98	0.3707
(1) Restricted Activity	25	1 (4.0)	NE (NE, NE)	21	2 (9.5)	NE (NE, NE)	0.36	0.02, 3.76	0.3865
Interaction p-value									0.2358
Region									
North America	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	5 (10.6)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	0.77	0.21, 2.77	0.6793
Rest of World	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribh 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	15 (29.4)	NE (NE, NE)	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.68	0.31, 1.57	0.3585
Female	36	14 (38.9)	NE (NE, NE)	30	11 (36.7)	NE (NE, NE)	0.93	0.42, 2.10	0.8595
Interaction p-value									0.5904
Age group									
<65 years	61	24 (39.3)	NE (NE, NE)	47	18 (38.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.48, 1.64	0.6754
>=65 years	26	5 (19.2)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.62	0.15, 3.03	0.5255
Interaction p-value									0.6688
Race group									
White	79	27 (34.2)	NE (NE, NE)	55	20 (36.4)	NE (NE, NE)	0.81	0.46, 1.46	0.4747
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.61	0.06, 13.15	0.6970
Interaction p-value									0.8269
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	58	18 (31.0)	NE (NE, NE)	38	16 (42.1)	NE (NE, NE)	0.58	0.30, 1.16	0.1218
>6 months	29	11 (37.9)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	1.47	0.53, 4.66	0.4668
Interaction p-value									0.1408
Best response on first-line treatment									
SD	43	15 (34.9)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.71	0.69, 4.79	0.2517
PR/CR	44	14 (31.8)	NE (NE, NE)	28	15 (53.6)	1.9 (1.0, NE)	0.42	0.20, 0.88	0.0212
Interaction p-value									0.0180*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	76	26 (34.2)	NE (NE, NE)	47	15 (31.9)	NE (NE, NE)	0.93	0.50, 1.79	0.8121
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	11	6 (54.5)	2.8 (1.0, NE)	0.39	0.08, 1.50	0.1731
Interaction p-value									0.2606

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribi 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.48	0.09, 2.59	0.3735
Triplets	70	25 (35.7)	NE (NE, NE)	44	16 (36.4)	NE (NE, NE)	0.84	0.45, 1.60	0.5802
Interaction p-value									0.5272
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	5 (45.5)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	1.18	0.26, 8.27	0.8374
Measurable	75	24 (32.0)	NE (NE, NE)	49	19 (38.8)	NE (NE, NE)	0.73	0.40, 1.35	0.3153
Interaction p-value									0.5808
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	27	10 (37.0)	NE (NE, NE)	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	1.15	0.39, 4.20	0.8081
BRCA2	56	18 (32.1)	NE (NE, NE)	43	17 (39.5)	NE (NE, NE)	0.69	0.35, 1.34	0.2699
Interaction p-value									0.4394
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	18 (29.0)	NE (NE, NE)	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	0.83	0.41, 1.78	0.6286
(1) Restricted Activity	24	10 (41.7)	NE (NE, NE)	21	9 (42.9)	NE (NE, NE)	0.66	0.27, 1.67	0.3759
Interaction p-value									0.6988
Region									
North America	19	8 (42.1)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	1.15	0.33, 5.24	0.8377
Europe	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	38	15 (39.5)	NE (NE, NE)	0.59	0.28, 1.25	0.1684
Rest of World	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	1.05	0.30, 4.79	0.9437
Interaction p-value									0.5896

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribi 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	11 (21.6)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.09	0.40, 3.46	0.8750
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	NE (NE, NE)	0.67	0.25, 1.82	0.4228
Interaction p-value									0.5041
Age group									
<65 years	61	16 (26.2)	NE (NE, NE)	47	9 (19.1)	NE (NE, NE)	1.25	0.56, 2.95	0.5949
>=65 years	27	3 (11.1)	NE (NE, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.22	0.04, 0.996	0.0495
Interaction p-value									0.0461*
Race group									
White	80	16 (20.0)	NE (NE, NE)	55	12 (21.8)	NE (NE, NE)	0.80	0.38, 1.74	0.5664
Other	8	3 (37.5)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.87	0.11, 17.58	0.9041
Interaction p-value									0.9474
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	14 (23.7)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.05	0.45, 2.62	0.9183
>6 months	29	5 (17.2)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	0.51	0.14, 1.86	0.2996
Interaction p-value									0.3588
Best response on first-line treatment									
SD	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	2.51	0.78, 11.10	0.1275
PR/CR	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	0.37	0.14, 0.94	0.0364
Interaction p-value									0.0116*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	16 (20.8)	NE (NE, NE)	47	11 (23.4)	NE (NE, NE)	0.76	0.35, 1.68	0.4830
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.39	0.23, 10.54	0.7181
Interaction p-value									0.5387

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	4 (28.6)	7.4 (1.1, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	2.48	0.37, 48.40	0.3794
Triplets	71	15 (21.1)	NE (NE, NE)	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	0.72	0.33, 1.60	0.4084
Interaction p-value									0.2575
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.92	0.18, 6.67	0.9284
Measurable	76	15 (19.7)	NE (NE, NE)	49	11 (22.4)	NE (NE, NE)	0.80	0.37, 1.78	0.5677
Interaction p-value									0.8735
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	14	2 (14.3)	NE (NE, NE)	1.09	0.23, 7.61	0.9185
BRCA2	56	13 (23.2)	NE (NE, NE)	43	11 (25.6)	NE (NE, NE)	0.78	0.35, 1.77	0.5417
Interaction p-value									0.7137
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	12 (19.4)	NE (NE, NE)	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	0.63	0.27, 1.49	0.2821
(1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.66	0.46, 7.71	0.4520
Interaction p-value									0.2203
Region									
North America	20	0	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	38	10 (26.3)	NE (NE, NE)	0.95	0.42, 2.23	0.9025
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.58	0.44, 48.77	0.3288
Interaction p-value									0.3498

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	19 (37.3)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	1.54	0.65, 4.24	0.3404
Female	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	0.76	0.27, 2.18	0.6037
Interaction p-value									0.3111
Age group									
<65 years	61	19 (31.1)	NE (NE, NE)	47	12 (25.5)	NE (NE, NE)	1.00	0.49, 2.13	0.9956
>=65 years	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	3.33	0.61, 61.77	0.1878
Interaction p-value									0.2313
Race group									
White	80	27 (33.8)	NE (NE, NE)	55	12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.34	0.69, 2.76	0.3876
Other	8	0	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	19 (32.2)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.44	0.65, 3.48	0.3813
>6 months	29	8 (27.6)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	0.80	0.26, 2.66	0.6975
Interaction p-value									0.4125
Best response on first-line treatment									
SD	44	16 (36.4)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	NE (NE, NE)	1.24	0.54, 3.08	0.6136
PR/CR	44	11 (25.0)	17.5 (17.5, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.15	0.42, 3.65	0.7951
Interaction p-value									0.9100
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	22 (28.6)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	1.11	0.54, 2.45	0.7855
Gemcit./Cisp. or Other	11	5 (45.5)	6.5 (1.0, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.75	0.43, 8.56	0.4341
Interaction p-value									0.5750

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribk 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	0.77	0.17, 3.91	0.7333
Triplets	71	22 (31.0)	NE (NE, NE)	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	1.14	0.55, 2.53	0.7216
Interaction p-value									0.6436
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	0.61	0.10, 4.67	0.6012
Measurable	76	24 (31.6)	NE (NE, NE)	49	11 (22.4)	NE (NE, NE)	1.30	0.65, 2.76	0.4722
Interaction p-value									0.4591
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	14	5 (35.7)	NE (NE, NE)	0.52	0.16, 1.78	0.2818
BRCA2	56	19 (33.9)	NE (NE, NE)	43	8 (18.6)	NE (NE, NE)	1.67	0.76, 4.06	0.2086
Interaction p-value									0.1129
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	20 (32.3)	NE (NE, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	1.20	0.56, 2.79	0.6403
(1) Restricted Activity	25	6 (24.0)	NE (NE, NE)	21	4 (19.0)	NE (NE, NE)	0.94	0.27, 3.68	0.9198
Interaction p-value									0.7423
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.95	0.20, 6.64	0.9504
Europe	47	17 (36.2)	NE (NE, NE)	38	11 (28.9)	NE (NE, NE)	1.14	0.54, 2.51	0.7333
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.8435

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribk 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	12 (23.5)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.18	0.44, 3.72	0.7497
Female	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.50	0.58, 4.33	0.4081
Interaction p-value									0.7437
Age group									
<65 years	61	15 (24.6)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	1.00	0.45, 2.32	0.9917
>=65 years	27	9 (33.3)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	3.91	0.73, 72.27	0.1232
Interaction p-value									0.1741
Race group									
White	80	20 (25.0)	NE (NE, NE)	55	9 (16.4)	NE (NE, NE)	1.42	0.66, 3.29	0.3739
Other	8	4 (50.0)	9.7 (1.0, NE)	3	2 (66.7)	1.9 (1.0, NE)	0.52	0.10, 3.78	0.4736
Interaction p-value									0.3170
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	16 (27.1)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.26	0.55, 3.10	0.5937
>6 months	29	8 (27.6)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.49	0.43, 6.86	0.5453
Interaction p-value									0.8296
Best response on first-line treatment									
SD	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.18	0.45, 3.43	0.7446
PR/CR	44	13 (29.5)	NE (NE, NE)	28	5 (17.9)	NE (NE, NE)	1.47	0.55, 4.59	0.4548
Interaction p-value									0.7631
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	21 (27.3)	NE (NE, NE)	47	10 (21.3)	NE (NE, NE)	1.16	0.56, 2.58	0.7009
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	9.7 (1.0, 9.7)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	2.99	0.38, 60.55	0.3075
Interaction p-value									0.4109

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribl 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.12 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	9.7 (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.70	0.22, 34.41	0.6317
Triplets	71	21 (29.6)	NE (NE, NE)	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	1.19	0.57, 2.66	0.6418
Interaction p-value									0.7663
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.88	0.28, 36.69	0.5511
Measurable	76	20 (26.3)	NE (NE, NE)	49	10 (20.4)	NE (NE, NE)	1.25	0.60, 2.80	0.5600
Interaction p-value									0.7245
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	14	5 (35.7)	NE (NE, NE)	0.68	0.23, 2.25	0.5057
BRCA2	56	14 (25.0)	NE (NE, NE)	43	6 (14.0)	NE (NE, NE)	1.63	0.65, 4.63	0.3032
Interaction p-value									0.2456
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	12 (19.4)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	1.37	0.51, 4.32	0.5452
(1) Restricted Activity	25	12 (48.0)	8.3 (2.8, NE)	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	1.45	0.56, 4.19	0.4531
Interaction p-value									0.9395
Region									
North America	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.31	0.55, 3.33	0.5394
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.25, 4.23	0.8940
Interaction p-value									0.6602

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribl 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	16 (31.4)	NE (NE, NE)	28	4 (14.3)	NE (NE, NE)	1.83	0.67, 6.40	0.2542
Female	37	10 (27.0)	NE (NE, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.61	0.25, 1.49	0.2734
Interaction p-value									0.1131
Age group									
<65 years	61	22 (36.1)	NE (NE, NE)	47	11 (23.4)	NE (NE, NE)	1.26	0.62, 2.70	0.5354
>=65 years	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.40	0.09, 2.02	0.2455
Interaction p-value									0.1886
Race group									
White	80	22 (27.5)	NE (NE, NE)	55	12 (21.8)	NE (NE, NE)	1.04	0.52, 2.17	0.9222
Other	8	4 (50.0)	12.7 (1.0, NE)	3	2 (66.7)	1.0 (1.0, NE)	0.35	0.07, 2.56	0.2648
Interaction p-value									0.2778
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	17 (28.8)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.22	0.54, 3.00	0.6359
>6 months	29	9 (31.0)	NE (NE, NE)	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	0.65	0.23, 1.95	0.4231
Interaction p-value									0.3541
Best response on first-line treatment									
SD	44	15 (34.1)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.34	0.85, 8.20	0.1053
PR/CR	44	11 (25.0)	NE (NE, NE)	28	10 (35.7)	4.8 (2.1, NE)	0.46	0.19, 1.12	0.0861
Interaction p-value									0.0182*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	22 (28.6)	NE (NE, NE)	47	11 (23.4)	NE (NE, NE)	0.96	0.47, 2.07	0.9176
Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	12.7 (1.0,12.7)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.15	0.25, 5.83	0.8573
Interaction p-value									0.8358

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribm 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.13 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	12.7 (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.41	0.18, 28.51	0.7610
Triplets	71	22 (31.0)	NE (NE, NE)	44	12 (27.3)	NE (NE, NE)	0.89	0.44, 1.85	0.7370
Interaction p-value									0.6927
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	7 (63.6)	3.4 (1.0, NE)	6	3 (50.0)	2.8 (0.9, NE)	0.88	0.24, 4.09	0.8510
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	49	11 (22.4)	NE (NE, NE)	0.94	0.45, 2.05	0.8699
Interaction p-value									0.9306
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	10 (35.7)	12.7 (4.6, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	56	15 (26.8)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	NE (NE, NE)	0.65	0.31, 1.37	0.2561
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	17 (27.4)	NE (NE, NE)	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	1.19	0.53, 2.91	0.6864
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	12.7 (4.6, NE)	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	0.68	0.24, 2.07	0.4844
Interaction p-value									0.4219
Region									
North America	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.85	0.18, 5.97	0.8492
Europe	47	14 (29.8)	NE (NE, NE)	38	11 (28.9)	NE (NE, NE)	0.84	0.38, 1.89	0.6642
Rest of World	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.69	0.48, 50.34	0.2976
Interaction p-value									0.5190

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribm 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	13 (25.5)	NE (NE, NE)	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	2.15	0.69, 9.40	0.1991
Female	37	11 (29.7)	NE (NE, NE)	30	7 (23.3)	NE (NE, NE)	1.34	0.53, 3.64	0.5442
Interaction p-value									0.5478
Age group									
<65 years	61	18 (29.5)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.76	0.79, 4.31	0.1700
>=65 years	27	6 (22.2)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.04	0.24, 7.13	0.9576
Interaction p-value									0.5800
Race group									
White	80	22 (27.5)	NE (NE, NE)	55	8 (14.5)	NE (NE, NE)	1.84	0.85, 4.42	0.1241
Other	8	2 (25.0)	NE (NE, NE)	3	2 (66.7)	4.7 (2.8, NE)	0.37	0.04, 3.13	0.3362
Interaction p-value									0.1531
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	17 (28.8)	NE (NE, NE)	38	9 (23.7)	NE (NE, NE)	1.17	0.53, 2.75	0.7022
>6 months	29	7 (24.1)	NE (NE, NE)	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	4.74	0.84, 88.70	0.0826
Interaction p-value									0.1709
Best response on first-line treatment									
SD	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.73	0.58, 6.31	0.3393
PR/CR	44	14 (31.8)	NE (NE, NE)	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	1.37	0.55, 3.87	0.5143
Interaction p-value									0.7597
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	21 (27.3)	NE (NE, NE)	47	8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.52	0.70, 3.67	0.2990
Gemcit./Cisp. or Other	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.64	0.27, 12.47	0.5828
Interaction p-value									0.9403

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribn 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.14 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	1.19	0.23, 8.62	0.8362
Triplets	71	20 (28.2)	NE (NE, NE)	44	8 (18.2)	NE (NE, NE)	1.49	0.68, 3.60	0.3305
Interaction p-value									0.8199
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	NE (NE, NE)	1.58	0.20, 32.01	0.6805
Measurable	76	21 (27.6)	NE (NE, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	1.53	0.72, 3.54	0.2717
Interaction p-value									0.9797
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	0.99	0.27, 4.61	0.9898
BRCA2	56	15 (26.8)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.64	0.69, 4.31	0.2676
Interaction p-value									0.5486
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	19 (30.6)	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	4.23	1.44, 18.02	0.0065
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	7 (33.3)	NE (NE, NE)	0.42	0.12, 1.34	0.1412
Interaction p-value									0.0042*
Region									
North America	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	1.18	0.15, 23.93	0.8837
Europe	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	38	7 (18.4)	NE (NE, NE)	1.59	0.65, 4.25	0.3111
Rest of World	21	8 (38.1)	8.3 (1.0, NE)	10	2 (20.0)	4.7 (1.0, NE)	1.67	0.42, 11.10	0.4949
Interaction p-value									0.9679

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribn 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	17 (33.3)	NE (NE, NE)	27	8 (29.6)	NE (NE, NE)	0.86	0.38, 2.12	0.7351
Female	36	11 (30.6)	NE (NE, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.78	0.33, 1.89	0.5789
Interaction p-value									0.8743
Age group									
<65 years	60	24 (40.0)	9.7 (3.8, NE)	46	14 (30.4)	NE (NE, NE)	1.15	0.60, 2.29	0.6764
>=65 years	27	4 (14.8)	NE (NE, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.29	0.07, 1.23	0.0902
Interaction p-value									0.0847
Race group									
White	79	24 (30.4)	NE (NE, NE)	54	18 (33.3)	NE (NE, NE)	0.74	0.40, 1.38	0.3370
Other	8	4 (50.0)	9.7 (1.0, 9.7)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	18 (30.5)	NE (NE, NE)	38	12 (31.6)	NE (NE, NE)	0.82	0.40, 1.74	0.5920
>6 months	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	19	6 (31.6)	NE (NE, NE)	0.87	0.32, 2.57	0.7919
Interaction p-value									0.9199
Best response on first-line treatment									
SD	44	15 (34.1)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	NE (NE, NE)	1.14	0.49, 2.82	0.7705
PR/CR	43	13 (30.2)	NE (NE, NE)	27	10 (37.0)	4.7 (1.2, NE)	0.61	0.27, 1.43	0.2446
Interaction p-value									0.3007
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	76	26 (34.2)	NE (NE, NE)	46	15 (32.6)	NE (NE, NE)	0.86	0.46, 1.67	0.6468
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	9.7 (NE, NE)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.54	0.07, 3.26	0.4934
Interaction p-value									0.6268

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribo 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.15 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	9.7 (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.73	0.12, 5.59	0.7389
Triplets	70	25 (35.7)	NE (NE, NE)	43	16 (37.2)	NE (NE, NE)	0.76	0.41, 1.46	0.4060
Interaction p-value									0.9688
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	10	6 (60.0)	3.3 (1.0, NE)	6	3 (50.0)	4.7 (1.0, NE)	1.17	0.31, 5.54	0.8271
Measurable	76	22 (28.9)	NE (NE, NE)	48	15 (31.3)	NE (NE, NE)	0.78	0.41, 1.54	0.4613
Interaction p-value									0.6017
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	13	3 (23.1)	NE (NE, NE)	1.18	0.35, 5.34	0.8022
BRCA2	55	16 (29.1)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	NE (NE, NE)	0.72	0.35, 1.50	0.3748
Interaction p-value									0.5080
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	61	19 (31.1)	NE (NE, NE)	36	10 (27.8)	NE (NE, NE)	1.01	0.48, 2.26	0.9825
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	NE (NE, NE)	21	8 (38.1)	NE (NE, NE)	0.64	0.24, 1.72	0.3694
Interaction p-value									0.4695
Region									
North America	20	8 (40.0)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	NE (NE, NE)	0.70	0.22, 2.64	0.5727
Europe	46	15 (32.6)	NE (NE, NE)	37	13 (35.1)	NE (NE, NE)	0.78	0.37, 1.66	0.5120
Rest of World	21	5 (23.8)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	2.14	0.34, 41.05	0.4515
Interaction p-value									0.6037

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribo 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.16 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	20 (39.2)	15.7 (2.8, NE)	27	9 (33.3)	16.5 (1.9, NE)	1.01	0.47, 2.34	0.9847
Female	36	13 (36.1)	8.5 (8.3, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.43	0.56, 4.11	0.4604
Interaction p-value									0.5790
Age group									
<65 years	60	26 (43.3)	12.8 (2.9, NE)	46	14 (30.4)	16.5 (4.1,16.5)	1.16	0.61, 2.30	0.6647
>=65 years	27	7 (25.9)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	2.66	0.47, 49.76	0.3039
Interaction p-value									0.4206
Race group									
White	79	27 (34.2)	15.7 (8.3, NE)	54	12 (22.2)	16.5 (16.5, NE)	1.28	0.65, 2.64	0.4835
Other	8	6 (75.0)	2.8 (1.0, 8.3)	3	3 (100)	1.0 (1.0, 2.8)	0.35	0.09, 1.68	0.1727
Interaction p-value									0.1260
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	21 (35.6)	12.8 (8.3, NE)	38	10 (26.3)	16.5 (4.1, NE)	1.31	0.63, 2.91	0.4780
>6 months	28	12 (42.9)	15.7 (1.9, NE)	19	5 (26.3)	NE (NE, NE)	0.99	0.35, 3.18	0.9825
Interaction p-value									0.6755
Best response on first-line treatment									
SD	44	17 (38.6)	12.8 (5.0, NE)	30	9 (30.0)	16.5 (3.7,16.5)	0.99	0.45, 2.34	0.9767
PR/CR	43	16 (37.2)	15.7 (8.3,15.7)	27	6 (22.2)	NE (NE, NE)	1.52	0.62, 4.27	0.3681
Interaction p-value									0.4923
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	76	29 (38.2)	15.7 (8.3, NE)	46	12 (26.1)	16.5 (16.5, NE)	1.19	0.62, 2.43	0.6175
Gemcit./Cisp. or Other	11	4 (36.4)	8.3 (1.0, 8.3)	11	3 (27.3)	NE (NE, NE)	1.34	0.29, 6.78	0.7042
Interaction p-value									0.8886

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribp 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.4.6.16 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	5 (35.7)	8.3 (1.0, 8.3)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	1.46	0.31, 10.18	0.6449
Triplets	70	28 (40.0)	15.7 (8.3, NE)	43	12 (27.9)	16.5 (4.1, NE)	1.18	0.61, 2.44	0.6239
Interaction p-value									0.8177
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	8 (72.7)	1.9 (1.0,15.7)	6	2 (33.3)	NE (NE, NE)	2.07	0.51, 13.74	0.3289
Measurable	75	25 (33.3)	NE (NE, NE)	48	13 (27.1)	16.5 (16.5, NE)	1.05	0.54, 2.13	0.8883
Interaction p-value									0.4123
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	13 (46.4)	8.3 (2.8, NE)	13	1 (7.7)	NE (NE, NE)	5.80	1.15,105.47	0.0299
BRCA2	55	17 (30.9)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	16.5 (3.7, NE)	0.74	0.36, 1.55	0.4222
Interaction p-value									0.0217*
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	61	23 (37.7)	12.8 (8.3, NE)	36	12 (33.3)	16.5 (3.7,16.5)	0.97	0.49, 2.03	0.9326
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	1.86	0.55, 8.43	0.3319
Interaction p-value									0.3759
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.20, 6.31	0.9109
Europe	46	14 (30.4)	15.7 (8.3, NE)	37	11 (29.7)	16.5 (4.1, NE)	0.89	0.40, 2.02	0.7780
Rest of World	21	13 (61.9)	3.9 (1.0, 8.3)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	2.38	0.65, 15.21	0.2088
Interaction p-value									0.4622

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribp 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.4.6.17 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	51	13 (25.5)	NE (NE, NE)	26	6 (23.1)	NE (NE, NE)	0.94	0.37, 2.69	0.9063
Female	37	12 (32.4)	NE (NE, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.88	0.38, 2.08	0.7588
Interaction p-value									0.9104
Age group									
<65 years	61	20 (32.8)	NE (NE, NE)	46	13 (28.3)	NE (NE, NE)	1.06	0.53, 2.18	0.8727
>=65 years	27	5 (18.5)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	0.49	0.12, 2.38	0.3441
Interaction p-value									0.3527
Race group									
White	80	24 (30.0)	NE (NE, NE)	53	16 (30.2)	NE (NE, NE)	0.86	0.46, 1.65	0.6374
Other	8	1 (12.5)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	59	17 (28.8)	NE (NE, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	1.10	0.50, 2.59	0.8125
>6 months	29	8 (27.6)	NE (NE, NE)	19	7 (36.8)	NE (NE, NE)	0.58	0.21, 1.67	0.3054
Interaction p-value									0.3377
Best response on first-line treatment									
SD	44	16 (36.4)	NE (NE, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	2.26	0.89, 6.93	0.0897
PR/CR	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	26	11 (42.3)	2.9 (1.2, NE)	0.35	0.14, 0.85	0.0207
Interaction p-value									0.0045*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	77	23 (29.9)	NE (NE, NE)	45	12 (26.7)	NE (NE, NE)	1.00	0.50, 2.07	0.9911
Gemcit./Cisp. or Other	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	0.42	0.06, 2.14	0.2967
Interaction p-value									0.3399

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribq 11MAY2020:17:22 kvbv306

Table 2.4.6.17 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)			Placebo bid (N=58)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	0.82	0.14, 6.20	0.8251
Triplets	71	22 (31.0)	NE (NE, NE)	42	12 (28.6)	NE (NE, NE)	0.97	0.49, 2.02	0.9285
Interaction p-value									0.8622
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	2.8 (0.9, NE)	0.51	0.11, 2.62	0.3972
Measurable	76	21 (27.6)	NE (NE, NE)	47	13 (27.7)	NE (NE, NE)	0.95	0.48, 1.95	0.8840
Interaction p-value									0.4736
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	9 (32.1)	NE (NE, NE)	13	2 (15.4)	NE (NE, NE)	2.02	0.52, 13.28	0.3349
BRCA2	56	14 (25.0)	NE (NE, NE)	42	13 (31.0)	NE (NE, NE)	0.69	0.32, 1.50	0.3475
Interaction p-value									0.1921
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	62	16 (25.8)	NE (NE, NE)	36	10 (27.8)	NE (NE, NE)	0.84	0.39, 1.93	0.6754
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	NE (NE, NE)	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	1.01	0.36, 3.01	0.9887
Interaction p-value									0.7889
Region									
North America	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	NE (NE, NE)	1.18	0.33, 5.47	0.8103
Europe	47	12 (25.5)	NE (NE, NE)	36	11 (30.6)	NE (NE, NE)	0.71	0.31, 1.63	0.4069
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	1.15	0.26, 7.82	0.8666
Interaction p-value									0.7528

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpribq 11MAY2020:17:22 kvbv306

Figure 2.4.7.1 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

43	30	18	13	12	10	9	9	8	8	7	4	4	4	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	22	13	9	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpriga 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	30	18	14	13	11	8	3	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
28	11	7	5	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion for Age group=<65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

61	44	29	21	16	13	12	10	8	8	7	6	6	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
47	32	17	12	5	5	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigc 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion for Age group=>=65 years
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

27	22	16	12	10	8	6	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	6	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigd 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.5 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	31	22	16	13	10	10	10	8	8	6	4	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	24	14	9	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprige 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.6 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	35	23	17	13	11	8	4	4	4	4	4	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
28	14	6	4	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigf 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.7 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	33	23	14	12	8	7	7	5	5	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	24	13	7	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigg 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.8 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	33	23	17	16	13	9	3	3	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
28	17	7	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigh 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.9 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth for ECOG performance status at baseline=(0) Normal Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

62	41	28	19	14	13	12	9	8	8	8	7	7	7	4	3	3	3	3	3	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
37	31	21	12	5	5	4	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigi 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.10 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth for ECOG performance status at baseline=(1) Restricted Activity
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

25	19	18	14	12	10	8	7	6	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
21	12	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigj 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.11 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries for gBRCA mutation type by Myriad testing=BRCA1
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	19	12	10	8	3	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
13	11	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigk 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.12 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries for gBRCA mutation type by Myriad testing=BRCA2
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

55	36	27	16	15	14	11	6	5	5	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
43	27	15	9	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigl 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.13 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities for Best response on first-line treatment=SD
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	27	21	12	10	7	6	6	5	5	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	22	13	8	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprigm 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.4.7.14 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities for Best response on first-line treatment=PR/CR
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

44	34	23	18	15	13	9	6	6	4	4	4	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	Olaparib 300 mg bid
26	13	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 (or >90 for functional scale) are censored on last assessment date.
Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprign 11MAY2020:17:22 kvbv306

Anhang 4-G14.4: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 12

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	4.24	10.27	
	Standard error	2.337	3.212	
	95% CI	-0.433, 8.906	3.860, 16.676	
	Estimated difference			-6.03
	95% CI for difference			-13.958, 1.894
	p-value			0.1335
	SMD (Hedges g)			-0.36
	95% CI for SMD			-0.824, 0.108
	p-value			0.1326
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	3.68	2.89	
	Standard error	2.020	2.383	
	95% CI	-0.400, 7.758	-1.905, 7.691	
	Estimated difference			0.79
	95% CI for difference			-5.510, 7.083
	p-value			0.8025
	SMD (Hedges g)			0.06
	95% CI for SMD			-0.424, 0.548
	p-value			0.8026

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	5.26	7.75	
	Standard error	2.036	2.415	
	95% CI	1.213, 9.310	2.952, 12.546	
	Estimated difference			-2.49
	95% CI for difference			-8.781, 3.806
	p-value			0.4343
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.539, 0.231
	p-value			0.4327
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	1.10	2.63	
	Standard error	2.336	3.740	
	95% CI	-3.880, 6.086	-5.327, 10.588	
	Estimated difference			-1.53
	95% CI for difference			-10.889, 7.834
	p-value			0.7330
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.824, 0.579
	p-value			0.7323

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	4.08	7.43	
	Standard error	1.639	2.056	
	95% CI	0.829, 7.330	3.360, 11.507	
	Estimated difference			-3.35
	95% CI for difference			-8.560, 1.853
	p-value			0.2044
	SMD (Hedges g)			-0.23
	95% CI for SMD			-0.573, 0.122
	p-value			0.2030
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	4.98	4.73	
	Standard error	1.830	2.359	
	95% CI	1.329, 8.631	0.033, 9.431	
	Estimated difference			0.25
	95% CI for difference			-5.724, 6.219
	p-value			0.9344
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.392, 0.426
	p-value			0.9338
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	1.42	9.79	
	Standard error	2.983	3.806	
	95% CI	-4.616, 7.454	2.109, 17.480	
	Estimated difference			-8.38
	95% CI for difference			-18.118, 1.367
	p-value			0.0900
	SMD (Hedges g)			-0.51
	95% CI for SMD			-1.094, 0.082
	p-value			0.0916

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	2.97	5.07	
	Standard error	1.840	2.401	
	95% CI	-0.733, 6.666	0.265, 9.880	
	Estimated difference			-2.11
	95% CI for difference			-8.180, 3.968
	p-value			0.4899
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.634, 0.301
	p-value			0.4849
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	4.74	6.15	
	Standard error	2.422	3.150	
	95% CI	-0.104, 9.590	-0.148, 12.451	
	Estimated difference			-1.41
	95% CI for difference			-9.353, 6.536
	p-value			0.7241
	SMD (Hedges g)			-0.09
	95% CI for SMD			-0.565, 0.393
	p-value			0.7248

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	3.90	6.12	
	Standard error	1.538	2.067	
	95% CI	0.839, 6.954	2.013, 10.217	
	Estimated difference			-2.22
	95% CI for difference			-7.333, 2.896
	p-value			0.3912
	SMD (Hedges g)			-0.16
	95% CI for SMD			-0.528, 0.205
	p-value			0.3877
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	4.63	5.97	
	Standard error	1.618	2.156	
	95% CI	1.409, 7.850	1.682, 10.250	
	Estimated difference			-1.34
	95% CI for difference			-6.689, 4.017
	p-value			0.6211
	SMD (Hedges g)			-0.10
	95% CI for SMD			-0.476, 0.284
	p-value			0.6191

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	4.95	6.49	
	Standard error	1.762	2.235	
	95% CI	1.450, 8.448	2.051, 10.920	
	Estimated difference			-1.54
	95% CI for difference			-7.188, 4.114
	p-value			0.5906
	SMD (Hedges g)			-0.10
	95% CI for SMD			-0.459, 0.261
	p-value			0.5897

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	2.28	6.82	
	Standard error	2.262	3.526	
	95% CI	-2.321, 6.878	-0.306, 13.940	
	Estimated difference			-4.54
	95% CI for difference			-13.051, 3.975
	p-value			0.2874
	SMD (Hedges g)			-0.36
	95% CI for SMD			-1.014, 0.288
	p-value			0.2740
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	4.48	5.29	
	Standard error	2.079	2.425	
	95% CI	0.334, 8.623	0.464, 10.121	
	Estimated difference			-0.81
	95% CI for difference			-7.209, 5.582
	p-value			0.8006
	SMD (Hedges g)			-0.05
	95% CI for SMD			-0.452, 0.348
	p-value			0.8002

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	3.76	6.32	
	Standard error	1.911	2.536	
	95% CI	-0.042, 7.566	1.274, 11.359	
	Estimated difference			-2.55
	95% CI for difference			-8.899, 3.791
	p-value			0.4257
	SMD (Hedges g)			-0.17
	95% CI for SMD			-0.581, 0.244
	p-value			0.4234
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	6.46	22.87	
	Standard error	3.169	4.719	
	95% CI	-0.091, 13.001	13.140, 32.603	
	Estimated difference			-16.42
	95% CI for difference			-28.147, -4.686
	p-value			0.0081
	SMD (Hedges g)			-1.11
	95% CI for SMD			-1.924, -0.291
	p-value			0.0078
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	4.43	2.44	
	Standard error	1.602	1.883	
	95% CI	1.219, 7.643	-1.327, 6.211	
	Estimated difference			1.99
	95% CI for difference			-2.962, 6.940
	p-value			0.4244
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.256, 0.608
	p-value			0.4240

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.1 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprda 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	2.25	-2.97	
	Standard error	2.435	3.388	
	95% CI	-2.636, 7.140	-9.758, 3.817	
	Estimated difference			5.22
	95% CI for difference			-3.147, 13.592
	p-value			0.2163
	SMD (Hedges g)			0.30
	95% CI for SMD			-0.169, 0.761
	p-value			0.2123
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-7.06	-10.74	
	Standard error	2.163	2.571	
	95% CI	-11.389, -2.728	-15.873, -5.602	
	Estimated difference			3.68
	95% CI for difference			-3.198, 10.556
	p-value			0.2889
	SMD (Hedges g)			0.27
	95% CI for SMD			-0.218, 0.759
	p-value			0.2784

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-2.90	-6.24	
	Standard error	1.888	2.251	
	95% CI	-6.654, 0.862	-10.708, -1.763	
	Estimated difference			3.34
	95% CI for difference			-2.516, 9.196
	p-value			0.2600
	SMD (Hedges g)			0.22
	95% CI for SMD			-0.163, 0.608
	p-value			0.2578
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	0.28	-9.19	
	Standard error	3.232	5.368	
	95% CI	-6.316, 6.881	-20.129, 1.745	
	Estimated difference			9.47
	95% CI for difference			-3.581, 22.530
	p-value			0.1490
	SMD (Hedges g)			0.54
	95% CI for SMD			-0.170, 1.256
	p-value			0.1354

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	-1.36	-6.88	
	Standard error	1.703	2.140	
	95% CI	-4.735, 2.022	-11.123, -2.641	
	Estimated difference			5.53
	95% CI for difference			0.080, 10.971
	p-value			0.0468
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			0.008, 0.706
	p-value			0.0447
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-1.14	-6.88	
	Standard error	2.218	2.838	
	95% CI	-5.561, 3.281	-12.534, -1.235	
	Estimated difference			5.74
	95% CI for difference			-1.497, 12.986
	p-value			0.1183
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.079, 0.745
	p-value			0.1134
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-3.08	-8.06	
	Standard error	1.735	2.226	
	95% CI	-6.587, 0.424	-12.545, -3.580	
	Estimated difference			4.98
	95% CI for difference			-0.715, 10.677
	p-value			0.0850
	SMD (Hedges g)			0.52
	95% CI for SMD			-0.072, 1.105
	p-value			0.0854

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-1.32	-4.82	
	Standard error	2.333	2.992	
	95% CI	-5.982, 3.349	-10.790, 1.148	
	Estimated difference			3.50
	95% CI for difference			-4.252, 11.261
	p-value			0.3703
	SMD (Hedges g)			0.22
	95% CI for SMD			-0.248, 0.688
	p-value			0.3563
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-2.75	-9.98	
	Standard error	2.254	2.949	
	95% CI	-7.303, 1.795	-15.930, -4.039	
	Estimated difference			7.23
	95% CI for difference			-0.252, 14.714
	p-value			0.0579
	SMD (Hedges g)			0.47
	95% CI for SMD			-0.012, 0.960
	p-value			0.0559

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	-2.40	-7.20	
	Standard error	1.762	2.347	
	95% CI	-5.893, 1.099	-11.848, -2.544	
	Estimated difference			4.80
	95% CI for difference			-1.046, 10.644
	p-value			0.1065
	SMD (Hedges g)			0.31
	95% CI for SMD			-0.062, 0.675
	p-value			0.1030
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	-2.54	-6.98	
	Standard error	1.796	2.366	
	95% CI	-6.114, 1.025	-11.673, -2.278	
	Estimated difference			4.43
	95% CI for difference			-1.477, 10.339
	p-value			0.1398
	SMD (Hedges g)			0.29
	95% CI for SMD			-0.092, 0.671
	p-value			0.1374

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	-0.24	-5.14	
	Standard error	1.709	2.204	
	95% CI	-3.633, 3.155	-9.507, -0.764	
	Estimated difference			4.90
	95% CI for difference			-0.699, 10.492
	p-value			0.0856
	SMD (Hedges g)			0.32
	95% CI for SMD			-0.039, 0.686
	p-value			0.0804

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	-7.15	-7.65	
	Standard error	3.631	5.553	
	95% CI	-14.522, 0.225	-18.858, 3.559	
	Estimated difference			0.50
	95% CI for difference			-12.934, 13.936
	p-value			0.9403
	SMD (Hedges g)			0.03
	95% CI for SMD			-0.620, 0.671
	p-value			0.9391
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-0.96	-5.80	
	Standard error	1.485	1.788	
	95% CI	-3.916, 2.000	-9.359, -2.241	
	Estimated difference			4.84
	95% CI for difference			0.175, 9.510
	p-value			0.0422
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			0.020, 0.829
	p-value			0.0397

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	-3.54	-9.47	
	Standard error	1.716	2.315	
	95% CI	-6.963, -0.127	-14.075, -4.862	
	Estimated difference			5.92
	95% CI for difference			0.163, 11.684
	p-value			0.0440
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			0.016, 0.849
	p-value			0.0418
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	2.73	-4.02	
	Standard error	3.600	4.255	
	95% CI	-4.604, 10.068	-12.643, 4.598	
	Estimated difference			6.75
	95% CI for difference			-4.703, 18.211
	p-value			0.2394
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.230, 0.940
	p-value			0.2343

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	-2.89	-6.15	
	Standard error	2.660	4.623	
	95% CI	-8.582, 2.800	-15.783, 3.487	
	Estimated difference			3.26
	95% CI for difference			-7.929, 14.443
	p-value			0.5487
	SMD (Hedges g)			0.25
	95% CI for SMD			-0.515, 1.009
	p-value			0.5254
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-2.01	-8.02	
	Standard error	1.616	1.860	
	95% CI	-5.232, 1.212	-11.722, -4.310	
	Estimated difference			6.01
	95% CI for difference			1.070, 10.942
	p-value			0.0178
	SMD (Hedges g)			0.53
	95% CI for SMD			0.094, 0.971
	p-value			0.0174

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.2 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdb 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	0.16	-0.97	
	Standard error	1.292	1.817	
	95% CI	-2.437, 2.749	-4.609, 2.673	
	Estimated difference			1.12
	95% CI for difference			-3.347, 5.594
	p-value			0.6163
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.343, 0.583
	p-value			0.6129
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	1.07	1.96	
	Standard error	1.183	1.367	
	95% CI	-1.298, 3.436	-0.768, 4.695	
	Estimated difference			-0.89
	95% CI for difference			-4.502, 2.713
	p-value			0.6217
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.608, 0.365
	p-value			0.6241

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	1.03	1.09	
	Standard error	1.131	1.339	
	95% CI	-1.224, 3.275	-1.568, 3.751	
	Estimated difference			-0.07
	95% CI for difference			-3.550, 3.419
	p-value			0.9703
	SMD (Hedges g)			-0.01
	95% CI for SMD			-0.391, 0.377
	p-value			0.9703
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	0.72	0.32	
	Standard error	0.994	1.246	
	95% CI	-1.249, 2.696	-2.152, 2.786	
	Estimated difference			0.41
	95% CI for difference			-2.754, 3.567
	p-value			0.7992
	SMD (Hedges g)			0.05
	95% CI for SMD			-0.301, 0.391
	p-value			0.7985
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-0.07	0.40	
	Standard error	1.234	1.564	
	95% CI	-2.538, 2.388	-2.716, 3.524	
	Estimated difference			-0.48
	95% CI for difference			-4.459, 3.500
	p-value			0.8109
	SMD (Hedges g)			-0.05
	95% CI for SMD			-0.459, 0.359
	p-value			0.8105
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	1.70	0.49	
	Standard error	1.311	1.721	
	95% CI	-0.950, 4.348	-2.975, 3.958	
	Estimated difference			1.21
	95% CI for difference			-3.153, 5.567
	p-value			0.5796
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.415, 0.744
	p-value			0.5790

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	1.33	-0.15	
	Standard error	0.926	1.182	
	95% CI	-0.516, 3.181	-2.508, 2.202	
	Estimated difference			1.49
	95% CI for difference			-1.530, 4.500
	p-value			0.3292
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.232, 0.703
	p-value			0.3238
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	0.39	2.04	
	Standard error	1.631	2.130	
	95% CI	-2.879, 3.660	-2.231, 6.302	
	Estimated difference			-1.65
	95% CI for difference			-7.022, 3.731
	p-value			0.5423
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.629, 0.331
	p-value			0.5425

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	0.89	1.18	
	Standard error	0.926	1.236	
	95% CI	-0.945, 2.732	-1.269, 3.635	
	Estimated difference			-0.29
	95% CI for difference			-3.358, 2.779
	p-value			0.8520
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.401, 0.331
	p-value			0.8510
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	1.15	1.12	
	Standard error	0.959	1.268	
	95% CI	-0.758, 3.051	-1.395, 3.638	
	Estimated difference			0.03
	95% CI for difference			-3.130, 3.181
	p-value			0.9873
	SMD (Hedges g)			0.00
	95% CI for SMD			-0.377, 0.383
	p-value			0.9873

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	0.58	-0.04	
	Standard error	0.977	1.238	
	95% CI	-1.353, 2.522	-2.492, 2.415	
	Estimated difference			0.62
	95% CI for difference			-2.510, 3.755
	p-value			0.6943
	SMD (Hedges g)			0.07
	95% CI for SMD			-0.288, 0.433
	p-value			0.6934

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	0.82	1.79	
	Standard error	2.287	3.554	
	95% CI	-3.869, 5.509	-5.459, 9.046	
	Estimated difference			-0.97
	95% CI for difference			-9.679, 7.733
	p-value			0.8209
	SMD (Hedges g)			-0.08
	95% CI for SMD			-0.723, 0.569
	p-value			0.8149
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	1.09	0.16	
	Standard error	0.906	1.078	
	95% CI	-0.715, 2.891	-1.979, 2.309	
	Estimated difference			0.92
	95% CI for difference			-1.884, 3.730
	p-value			0.5148
	SMD (Hedges g)			0.13
	95% CI for SMD			-0.267, 0.534
	p-value			0.5140

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	0.39	-0.18	
	Standard error	0.833	1.113	
	95% CI	-1.264, 2.051	-2.389, 2.038	
	Estimated difference			0.57
	95% CI for difference			-2.202, 3.339
	p-value			0.6843
	SMD (Hedges g)			0.09
	95% CI for SMD			-0.326, 0.498
	p-value			0.6831
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	0.71	2.17	
	Standard error	2.545	3.140	
	95% CI	-4.465, 5.886	-4.205, 8.538	
	Estimated difference			-1.46
	95% CI for difference			-9.786, 6.874
	p-value			0.7248
	SMD (Hedges g)			-0.11
	95% CI for SMD			-0.687, 0.475
	p-value			0.7206

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	0.73	-1.14	
	Standard error	0.834	0.955	
	95% CI	-0.929, 2.397	-3.043, 0.763	
	Estimated difference			1.87
	95% CI for difference			-0.654, 4.400
	p-value			0.1439
	SMD (Hedges g)			0.32
	95% CI for SMD			-0.111, 0.756
	p-value			0.1453

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.3 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdc 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-1.22	-3.10	
	Standard error	2.156	3.004	
	95% CI	-5.518, 3.079	-9.078, 2.881	
	Estimated difference			1.88
	95% CI for difference			-5.490, 9.248
	p-value			0.6131
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.343, 0.583
	p-value			0.6110
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-2.89	-13.89	
	Standard error	2.488	2.925	
	95% CI	-7.870, 2.092	-19.735, -8.044	
	Estimated difference			11.00
	95% CI for difference			3.315, 18.685
	p-value			0.0058
	SMD (Hedges g)			0.71
	95% CI for SMD			0.204, 1.207
	p-value			0.0058

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-0.50	-9.88	
	Standard error	1.969	2.357	
	95% CI	-4.408, 3.405	-14.547, -5.203	
	Estimated difference			9.37
	95% CI for difference			3.283, 15.464
	p-value			0.0029
	SMD (Hedges g)			0.60
	95% CI for SMD			0.205, 0.990
	p-value			0.0029
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-4.54	-3.54	
	Standard error	2.944	4.728	
	95% CI	-10.572, 1.484	-13.201, 6.118	
	Estimated difference			-1.00
	95% CI for difference			-12.482, 10.478
	p-value			0.8596
	SMD (Hedges g)			-0.06
	95% CI for SMD			-0.765, 0.638
	p-value			0.8587

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	-1.89	-8.15	
	Standard error	1.668	2.113	
	95% CI	-5.197, 1.409	-12.331, -3.970	
	Estimated difference			6.26
	95% CI for difference			0.924, 11.589
	p-value			0.0218
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			0.062, 0.761
	p-value			0.0211
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-3.73	-8.31	
	Standard error	2.050	2.623	
	95% CI	-7.805, 0.344	-13.520, -3.104	
	Estimated difference			4.58
	95% CI for difference			-2.033, 11.197
	p-value			0.1722
	SMD (Hedges g)			0.29
	95% CI for SMD			-0.124, 0.698
	p-value			0.1711
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	0.73	-7.73	
	Standard error	2.701	3.575	
	95% CI	-4.752, 6.202	-14.940, -0.516	
	Estimated difference			8.45
	95% CI for difference			-0.599, 17.505
	p-value			0.0664
	SMD (Hedges g)			0.56
	95% CI for SMD			-0.034, 1.146
	p-value			0.0648

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-1.10	-11.82	
	Standard error	2.075	2.641	
	95% CI	-5.247, 3.042	-17.084, -6.555	
	Estimated difference			10.72
	95% CI for difference			3.968, 17.465
	p-value			0.0023
	SMD (Hedges g)			0.76
	95% CI for SMD			0.276, 1.242
	p-value			0.0021
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-3.67	-3.90	
	Standard error	2.415	3.238	
	95% CI	-8.496, 1.160	-10.359, 2.567	
	Estimated difference			0.23
	95% CI for difference			-7.866, 8.323
	p-value			0.9552
	SMD (Hedges g)			0.01
	95% CI for SMD			-0.465, 0.493
	p-value			0.9549

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	-1.77	-9.50	
	Standard error	1.751	2.355	
	95% CI	-5.235, 1.705	-14.159, -4.836	
	Estimated difference			7.73
	95% CI for difference			1.920, 13.545
	p-value			0.0095
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			0.123, 0.866
	p-value			0.0091
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	-1.94	-10.40	
	Standard error	1.698	2.272	
	95% CI	-5.302, 1.430	-14.895, -5.898	
	Estimated difference			8.46
	95% CI for difference			2.839, 14.082
	p-value			0.0035
	SMD (Hedges g)			0.58
	95% CI for SMD			0.193, 0.968
	p-value			0.0033

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	-2.23	-7.92	
	Standard error	1.710	2.188	
	95% CI	-5.620, 1.154	-12.250, -3.590	
	Estimated difference			5.69
	95% CI for difference			0.187, 11.187
	p-value			0.0428
	SMD (Hedges g)			0.38
	95% CI for SMD			0.013, 0.740
	p-value			0.0421

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	-3.05	-9.09	
	Standard error	2.967	4.421	
	95% CI	-9.072, 2.963	-18.019, -0.171	
	Estimated difference			6.04
	95% CI for difference			-4.770, 16.851
	p-value			0.2655
	SMD (Hedges g)			0.37
	95% CI for SMD			-0.276, 1.026
	p-value			0.2591
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-1.34	-9.13	
	Standard error	2.160	2.563	
	95% CI	-5.633, 2.961	-14.225, -4.037	
	Estimated difference			7.80
	95% CI for difference			1.125, 14.466
	p-value			0.0225
	SMD (Hedges g)			0.47
	95% CI for SMD			0.067, 0.879
	p-value			0.0224

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	-1.51	-10.74	
	Standard error	1.929	2.599	
	95% CI	-5.341, 2.322	-15.893, -5.578	
	Estimated difference			9.23
	95% CI for difference			2.796, 15.657
	p-value			0.0054
	SMD (Hedges g)			0.60
	95% CI for SMD			0.179, 1.021
	p-value			0.0052
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	-5.42	1.27	
	Standard error	3.135	3.894	
	95% CI	-11.818, 0.970	-6.632, 9.166	
	Estimated difference			-6.69
	95% CI for difference			-16.815, 3.433
	p-value			0.1881
	SMD (Hedges g)			-0.39
	95% CI for SMD			-0.980, 0.192
	p-value			0.1879

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-0.68	-9.72	
	Standard error	2.227	2.561	
	95% CI	-5.120, 3.750	-14.814, -4.621	
	Estimated difference			9.03
	95% CI for difference			2.272, 15.794
	p-value			0.0095
	SMD (Hedges g)			0.58
	95% CI for SMD			0.141, 1.021
	p-value			0.0097

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.4 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-6.21	-11.12	
	Standard error	3.453	10.887	
	95% CI	-14.295, 1.869	-35.801, 13.553	
	Estimated difference			4.91
	95% CI for difference			-21.567, 31.390
	p-value			0.6825
	SMD (Hedges g)			0.21
	95% CI for SMD			-0.556, 0.966
	p-value			0.5974

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdd 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	27	
	Adjusted mean	-2.20	-3.57	
	Standard error	1.456	2.164	
	95% CI	-5.118, 0.709	-7.884, 0.749	
	Estimated difference			1.36
	95% CI for difference			-3.848, 6.574
	p-value			0.6033
	SMD (Hedges g)			0.13
	95% CI for SMD			-0.342, 0.595
	p-value			0.5956
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-1.49	-13.57	
	Standard error	2.889	3.390	
	95% CI	-7.273, 4.297	-20.354, -6.788	
	Estimated difference			12.08
	95% CI for difference			2.915, 21.250
	p-value			0.0107
	SMD (Hedges g)			0.67
	95% CI for SMD			0.168, 1.168
	p-value			0.0088

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	45	
	Adjusted mean	-2.63	-6.52	
	Standard error	1.874	2.263	
	95% CI	-6.358, 1.089	-11.008, -2.027	
	Estimated difference			3.88
	95% CI for difference			-1.966, 9.732
	p-value			0.1907
	SMD (Hedges g)			0.26
	95% CI for SMD			-0.128, 0.649
	p-value			0.1886
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-1.30	-12.09	
	Standard error	2.691	4.368	
	95% CI	-6.793, 4.197	-20.985, -3.197	
	Estimated difference			10.79
	95% CI for difference			0.221, 21.365
	p-value			0.0457
	SMD (Hedges g)			0.75
	95% CI for SMD			0.025, 1.471
	p-value			0.0426

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	53	
	Adjusted mean	-1.38	-6.34	
	Standard error	1.573	2.000	
	95% CI	-4.492, 1.740	-10.298, -2.384	
	Estimated difference			4.96
	95% CI for difference			-0.085, 10.014
	p-value			0.0539
	SMD (Hedges g)			0.35
	95% CI for SMD			-0.003, 0.698
	p-value			0.0522
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-1.07	-6.13	
	Standard error	1.678	2.180	
	95% CI	-4.405, 2.274	-10.463, -1.801	
	Estimated difference			5.07
	95% CI for difference			-0.437, 10.570
	p-value			0.0707
	SMD (Hedges g)			0.39
	95% CI for SMD			-0.028, 0.798
	p-value			0.0673
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	18	
	Adjusted mean	-5.41	-10.58	
	Standard error	3.273	4.289	
	95% CI	-12.027, 1.206	-19.231, -1.922	
	Estimated difference			5.17
	95% CI for difference			-5.746, 16.079
	p-value			0.3447
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.306, 0.876
	p-value			0.3453

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-2.66	-9.99	
	Standard error	1.568	2.003	
	95% CI	-5.795, 0.466	-13.976, -5.995	
	Estimated difference			7.32
	95% CI for difference			2.225, 12.417
	p-value			0.0055
	SMD (Hedges g)			0.69
	95% CI for SMD			0.205, 1.165
	p-value			0.0051
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	26	
	Adjusted mean	-1.87	-5.52	
	Standard error	2.638	3.530	
	95% CI	-7.150, 3.402	-12.566, 1.535	
	Estimated difference			3.64
	95% CI for difference			-5.199, 12.483
	p-value			0.4136
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.282, 0.690
	p-value			0.4115

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	45	
	Adjusted mean	-1.18	-6.61	
	Standard error	1.648	2.238	
	95% CI	-4.452, 2.085	-11.043, -2.179	
	Estimated difference			5.43
	95% CI for difference			-0.119, 10.975
	p-value			0.0550
	SMD (Hedges g)			0.37
	95% CI for SMD			-0.003, 0.741
	p-value			0.0516
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	42	
	Adjusted mean	-1.39	-6.61	
	Standard error	1.720	2.321	
	95% CI	-4.808, 2.021	-11.213, -2.010	
	Estimated difference			5.22
	95% CI for difference			-0.551, 10.987
	p-value			0.0757
	SMD (Hedges g)			0.35
	95% CI for SMD			-0.031, 0.740
	p-value			0.0718

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	48	
	Adjusted mean	-0.81	-6.24	
	Standard error	1.547	2.013	
	95% CI	-3.878, 2.259	-10.229, -2.251	
	Estimated difference			5.43
	95% CI for difference			0.372, 10.489
	p-value			0.0356
	SMD (Hedges g)			0.40
	95% CI for SMD			0.031, 0.762
	p-value			0.0336

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	13	
	Adjusted mean	-4.80	-5.00	
	Standard error	2.682	4.766	
	95% CI	-10.277, 0.673	-14.624, 4.622	
	Estimated difference			0.20
	95% CI for difference			-10.923, 11.320
	p-value			0.9713
	SMD (Hedges g)			0.01
	95% CI for SMD			-0.649, 0.675
	p-value			0.9694
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-1.01	-8.36	
	Standard error	1.956	2.287	
	95% CI	-4.899, 2.876	-12.900, -3.813	
	Estimated difference			7.34
	95% CI for difference			1.336, 13.354
	p-value			0.0172
	SMD (Hedges g)			0.50
	95% CI for SMD			0.089, 0.902
	p-value			0.0169

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	35	
	Adjusted mean	-2.18	-8.92	
	Standard error	1.729	2.352	
	95% CI	-5.615, 1.264	-13.596, -4.251	
	Estimated difference			6.75
	95% CI for difference			0.936, 12.560
	p-value			0.0234
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			0.069, 0.912
	p-value			0.0227
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	-2.01	-5.87	
	Standard error	3.265	3.926	
	95% CI	-8.641, 4.613	-13.797, 2.056	
	Estimated difference			3.86
	95% CI for difference			-6.642, 14.355
	p-value			0.4617
	SMD (Hedges g)			0.22
	95% CI for SMD			-0.360, 0.804
	p-value			0.4555

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	-1.78	5.98	
	Standard error	1.967	2.989	
	95% CI	-5.831, 2.281	-0.161, 12.129	
	Estimated difference			-7.76
	95% CI for difference			-15.237, -0.282
	p-value			0.0425
	SMD (Hedges g)			-0.84
	95% CI for SMD			-1.630, -0.045
	p-value			0.0383
Region: Europe	n	47	36	
	Adjusted mean	-2.74	-9.27	
	Standard error	2.142	2.492	
	95% CI	-7.012, 1.526	-14.236, -4.309	
	Estimated difference			6.53
	95% CI for difference			-0.043, 13.102
	p-value			0.0515
	SMD (Hedges g)			0.44
	95% CI for SMD			-0.002, 0.877
	p-value			0.0512

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-1.74	-5.50	
	Standard error	4.384	6.692	
	95% CI	-10.771, 7.286	-19.203, 8.202	
	Estimated difference			3.76
	95% CI for difference			-12.650, 20.166
	p-value			0.6422
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.579, 0.942
	p-value			0.6396

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprde 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	27	
	Adjusted mean	-0.21	0.36	
	Standard error	3.062	4.374	
	95% CI	-6.325, 5.901	-8.358, 9.077	
	Estimated difference			-0.57
	95% CI for difference			-11.309, 10.166
	p-value			0.9158
	SMD (Hedges g)			-0.03
	95% CI for SMD			-0.494, 0.442
	p-value			0.9144
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-0.28	2.87	
	Standard error	3.452	4.172	
	95% CI	-7.194, 6.637	-5.466, 11.204	
	Estimated difference			-3.15
	95% CI for difference			-13.980, 7.685
	p-value			0.5633
	SMD (Hedges g)			-0.14
	95% CI for SMD			-0.630, 0.343
	p-value			0.5630

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	45	
	Adjusted mean	-0.64	1.83	
	Standard error	2.564	3.143	
	95% CI	-5.738, 4.451	-4.402, 8.063	
	Estimated difference			-2.47
	95% CI for difference			-10.535, 5.588
	p-value			0.5440
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.507, 0.266
	p-value			0.5419
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	0.45	2.30	
	Standard error	4.558	7.841	
	95% CI	-8.847, 9.740	-13.598, 18.192	
	Estimated difference			-1.85
	95% CI for difference			-20.229, 16.527
	p-value			0.8392
	SMD (Hedges g)			-0.07
	95% CI for SMD			-0.776, 0.627
	p-value			0.8352

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	53	
	Adjusted mean	-1.72	2.75	
	Standard error	2.405	3.092	
	95% CI	-6.481, 3.044	-3.369, 8.863	
	Estimated difference			-4.47
	95% CI for difference			-12.235, 3.304
	p-value			0.2576
	SMD (Hedges g)			-0.20
	95% CI for SMD			-0.552, 0.146
	p-value			0.2534
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	0.80	0.35	
	Standard error	2.577	3.356	
	95% CI	-4.329, 5.929	-6.322, 7.014	
	Estimated difference			0.45
	95% CI for difference			-7.977, 8.885
	p-value			0.9149
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.387, 0.432
	p-value			0.9142
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	18	
	Adjusted mean	-1.94	7.68	
	Standard error	3.997	5.374	
	95% CI	-10.009, 6.132	-3.131, 18.495	
	Estimated difference			-9.62
	95% CI for difference			-23.117, 3.877
	p-value			0.1580
	SMD (Hedges g)			-0.43
	95% CI for SMD			-1.025, 0.165
	p-value			0.1570

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-6.58	4.29	
	Standard error	2.898	3.822	
	95% CI	-12.374, -0.780	-3.322, 11.912	
	Estimated difference			-10.87
	95% CI for difference			-20.541, -1.202
	p-value			0.0281
	SMD (Hedges g)			-0.54
	95% CI for SMD			-1.018, -0.068
	p-value			0.0251
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	26	
	Adjusted mean	6.55	-0.59	
	Standard error	3.518	4.708	
	95% CI	-0.480, 13.581	-9.985, 8.808	
	Estimated difference			7.14
	95% CI for difference			-4.603, 18.881
	p-value			0.2291
	SMD (Hedges g)			0.30
	95% CI for SMD			-0.188, 0.787
	p-value			0.2288

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	45	
	Adjusted mean	-1.25	5.05	
	Standard error	2.468	3.398	
	95% CI	-6.141, 3.643	-1.670, 11.780	
	Estimated difference			-6.30
	95% CI for difference			-14.662, 2.054
	p-value			0.1379
	SMD (Hedges g)			-0.28
	95% CI for SMD			-0.655, 0.086
	p-value			0.1318
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	42	
	Adjusted mean	-1.25	3.65	
	Standard error	2.695	3.662	
	95% CI	-6.599, 4.096	-3.605, 10.907	
	Estimated difference			-4.90
	95% CI for difference			-13.981, 4.176
	p-value			0.2868
	SMD (Hedges g)			-0.21
	95% CI for SMD			-0.595, 0.172
	p-value			0.2793

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	48	
	Adjusted mean	-1.16	-0.31	
	Standard error	2.307	3.055	
	95% CI	-5.732, 3.418	-6.358, 5.738	
	Estimated difference			-0.85
	95% CI for difference			-8.437, 6.743
	p-value			0.8254
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.403, 0.321
	p-value			0.8237

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	13	
	Adjusted mean	-4.43	0.91	
	Standard error	4.488	7.923	
	95% CI	-13.572, 4.709	-15.067, 16.894	
	Estimated difference			-5.34
	95% CI for difference			-23.860, 13.170
	p-value			0.5628
	SMD (Hedges g)			-0.21
	95% CI for SMD			-0.872, 0.455
	p-value			0.5374
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	2.35	4.27	
	Standard error	2.669	3.169	
	95% CI	-2.955, 7.656	-2.018, 10.566	
	Estimated difference			-1.92
	95% CI for difference			-10.165, 6.319
	p-value			0.6442
	SMD (Hedges g)			-0.09
	95% CI for SMD			-0.495, 0.306
	p-value			0.6440

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	35	
	Adjusted mean	-1.02	4.91	
	Standard error	2.613	3.584	
	95% CI	-6.215, 4.174	-2.208, 12.023	
	Estimated difference			-5.93
	95% CI for difference			-14.751, 2.895
	p-value			0.1853
	SMD (Hedges g)			-0.28
	95% CI for SMD			-0.702, 0.134
	p-value			0.1824
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	36	
	Adjusted mean	0.22	1.91	
	Standard error	2.907	3.405	
	95% CI	-5.572, 6.013	-4.870, 8.690	
	Estimated difference			-1.69
	95% CI for difference			-10.695, 7.317
	p-value			0.7098
	SMD (Hedges g)			-0.08
	95% CI for SMD			-0.517, 0.351
	p-value			0.7078

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.6 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-2.64	2.47	
	Standard error	6.509	12.867	
	95% CI	-16.089, 10.806	-23.705, 28.638	
	Estimated difference			-5.11
	95% CI for difference			-34.551, 24.335
	p-value			0.7259
	SMD (Hedges g)			-0.15
	95% CI for SMD			-0.910, 0.611
	p-value			0.7001

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdf 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	27	
	Adjusted mean	1.29	3.67	
	Standard error	2.670	3.871	
	95% CI	-4.033, 6.618	-4.040, 11.380	
	Estimated difference			-2.38
	95% CI for difference			-11.866, 7.111
	p-value			0.6190
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.590, 0.347
	p-value			0.6102
Sex: Female	n	30	26	
	Adjusted mean	-4.49	13.76	
	Standard error	3.090	3.428	
	95% CI	-10.691, 1.709	6.889, 20.631	
	Estimated difference			-18.25
	95% CI for difference			-27.609, -8.894
	p-value			0.0003
	SMD (Hedges g)			-1.05
	95% CI for SMD			-1.610, -0.485
	p-value			0.0003

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	43	
	Adjusted mean	-0.14	7.89	
	Standard error	2.593	3.076	
	95% CI	-5.287, 5.011	1.784, 13.989	
	Estimated difference			-8.02
	95% CI for difference			-16.011, -0.038
	p-value			0.0489
	SMD (Hedges g)			-0.40
	95% CI for SMD			-0.801, -0.002
	p-value			0.0491
Age group: >=65 years	n	23	10	
	Adjusted mean	0.61	14.16	
	Standard error	15.633	53.286	
	95% CI	-198.031, 199.254	-662.900, 691.220	
	Estimated difference			-13.55
	95% CI for difference			-717.543, 690.447
	p-value			0.8473
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.863, 0.624
	p-value			0.7526

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	72	50	
	Adjusted mean	0.27	9.90	
	Standard error	2.133	2.655	
	95% CI	-3.954, 4.498	4.647, 15.156	
	Estimated difference			-9.63
	95% CI for difference			-16.372, -2.886
	p-value			0.0055
	SMD (Hedges g)			-0.52
	95% CI for SMD			-0.888, -0.154
	p-value			0.0054
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	55	35	
	Adjusted mean	-1.22	8.08	
	Standard error	2.466	3.221	
	95% CI	-6.131, 3.682	1.686, 14.483	
	Estimated difference			-9.31
	95% CI for difference			-17.375, -1.244
	p-value			0.0242
	SMD (Hedges g)			-0.50
	95% CI for SMD			-0.927, -0.066
	p-value			0.0237
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	25	18	
	Adjusted mean	1.01	12.21	
	Standard error	3.621	4.345	
	95% CI	-6.321, 8.335	3.430, 20.999	
	Estimated difference			-11.21
	95% CI for difference			-22.647, 0.232
	p-value			0.0546
	SMD (Hedges g)			-0.60
	95% CI for SMD			-1.224, 0.017
	p-value			0.0568

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	39	28	
	Adjusted mean	0.91	11.27	
	Standard error	2.782	3.387	
	95% CI	-4.660, 6.486	4.500, 18.042	
	Estimated difference			-10.36
	95% CI for difference			-19.127, -1.588
	p-value			0.0214
	SMD (Hedges g)			-0.58
	95% CI for SMD			-1.077, -0.086
	p-value			0.0216
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	41	25	
	Adjusted mean	-3.28	6.89	
	Standard error	3.068	4.110	
	95% CI	-9.411, 2.858	-1.315, 15.089	
	Estimated difference			-10.16
	95% CI for difference			-20.422, 0.094
	p-value			0.0521
	SMD (Hedges g)			-0.50
	95% CI for SMD			-1.008, 0.003
	p-value			0.0512

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	69	43	
	Adjusted mean	-0.39	10.04	
	Standard error	2.071	2.722	
	95% CI	-4.498, 3.718	4.645, 15.435	
	Estimated difference			-10.43
	95% CI for difference			-17.210, -3.649
	p-value			0.0029
	SMD (Hedges g)			-0.59
	95% CI for SMD			-0.982, -0.205
	p-value			0.0028
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	8	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	63	40	
	Adjusted mean	-0.13	9.46	
	Standard error	2.144	2.802	
	95% CI	-4.387, 4.126	3.906, 15.020	
	Estimated difference			-9.59
	95% CI for difference			-16.595, -2.592
	p-value			0.0077
	SMD (Hedges g)			-0.55
	95% CI for SMD			-0.954, -0.147
	p-value			0.0075

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	10	6	
	Adjusted mean	7.08	9.08	
	Standard error	6.330	8.742	
	95% CI	-6.830, 20.988	-10.062, 28.213	
	Estimated difference			-2.00
	95% CI for difference			-26.651, 22.657
	p-value			0.8622
	SMD (Hedges g)			-0.09
	95% CI for SMD			-1.105, 0.921
	p-value			0.8587
Disease at baseline: Measurable	n	69	45	
	Adjusted mean	-1.42	8.36	
	Standard error	2.268	2.878	
	95% CI	-5.921, 3.074	2.655, 14.060	
	Estimated difference			-9.78
	95% CI for difference			-17.065, -2.496
	p-value			0.0090
	SMD (Hedges g)			-0.51
	95% CI for SMD			-0.892, -0.129
	p-value			0.0087

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	25	12	
	Adjusted mean	-5.67	-2.10	
	Standard error	3.476	5.448	
	95% CI	-12.736, 1.403	-13.119, 8.917	
	Estimated difference			-3.57
	95% CI for difference			-16.710, 9.578
	p-value			0.5859
	SMD (Hedges g)			-0.20
	95% CI for SMD			-0.885, 0.495
	p-value			0.5790
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	51	41	
	Adjusted mean	1.26	12.21	
	Standard error	2.599	2.953	
	95% CI	-3.911, 6.426	6.345, 18.081	
	Estimated difference			-10.96
	95% CI for difference			-18.777, -3.133
	p-value			0.0066
	SMD (Hedges g)			-0.58
	95% CI for SMD			-1.000, -0.161
	p-value			0.0067

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	58	35	
	Adjusted mean	0.01	8.96	
	Standard error	2.348	3.098	
	95% CI	-4.660, 4.681	2.807, 15.117	
	Estimated difference			-8.95
	95% CI for difference			-16.683, -1.220
	p-value			0.0238
	SMD (Hedges g)			-0.49
	95% CI for SMD			-0.917, -0.066
	p-value			0.0236
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	21	18	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	9	
	Adjusted mean	2.28	10.22	
	Standard error	3.928	5.699	
	95% CI	-5.902, 10.453	-1.607, 22.047	
	Estimated difference			-7.94
	95% CI for difference			-22.330, 6.441
	p-value			0.2640
	SMD (Hedges g)			-0.46
	95% CI for SMD			-1.269, 0.353
	p-value			0.2680
Region: Europe	n	44	34	
	Adjusted mean	0.66	10.52	
	Standard error	2.814	3.305	
	95% CI	-4.949, 6.271	3.941, 17.102	
	Estimated difference			-9.86
	95% CI for difference			-18.513, -1.208
	p-value			0.0261
	SMD (Hedges g)			-0.52
	95% CI for SMD			-0.971, -0.061
	p-value			0.0264

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.7 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	18	10	
	Adjusted mean	-7.05	2.21	
	Standard error	22.095	121.582	
	95% CI	-287.788, 273.693	-1542.633, 1547.057	
	Estimated difference			-9.26
	95% CI for difference			-1650.099, 1631.580
	p-value			0.9544
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.811, 0.735
	p-value			0.9239

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdg 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	5.39	3.20	
	Standard error	2.497	3.516	
	95% CI	0.401, 10.371	-3.803, 10.210	
	Estimated difference			2.18
	95% CI for difference			-6.455, 10.820
	p-value			0.6159
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.343, 0.583
	p-value			0.6113
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	1.99	1.10	
	Standard error	2.858	3.319	
	95% CI	-3.737, 7.710	-5.540, 7.733	
	Estimated difference			0.89
	95% CI for difference			-7.882, 9.661
	p-value			0.8399
	SMD (Hedges g)			0.05
	95% CI for SMD			-0.436, 0.536
	p-value			0.8404

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	3.05	3.03	
	Standard error	2.383	2.818	
	95% CI	-1.687, 7.779	-2.558, 8.624	
	Estimated difference			0.01
	95% CI for difference			-7.327, 7.353
	p-value			0.9972
	SMD (Hedges g)			0.00
	95% CI for SMD			-0.383, 0.385
	p-value			0.9972
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	5.61	-1.83	
	Standard error	3.010	4.846	
	95% CI	-0.545, 11.757	-11.716, 8.055	
	Estimated difference			7.44
	95% CI for difference			-4.263, 19.137
	p-value			0.2043
	SMD (Hedges g)			0.46
	95% CI for SMD			-0.248, 1.172
	p-value			0.2020

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	3.64	2.92	
	Standard error	1.949	2.448	
	95% CI	-0.220, 7.501	-1.919, 7.767	
	Estimated difference			0.72
	95% CI for difference			-5.492, 6.924
	p-value			0.8198
	SMD (Hedges g)			0.04
	95% CI for SMD			-0.306, 0.387
	p-value			0.8188
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	7.56	1.78	
	Standard error	2.048	2.623	
	95% CI	3.494, 11.633	-3.431, 6.983	
	Estimated difference			5.79
	95% CI for difference			-0.839, 12.414
	p-value			0.0861
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.050, 0.775
	p-value			0.0846
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-4.99	2.50	
	Standard error	3.409	4.391	
	95% CI	-11.880, 1.909	-6.351, 11.352	
	Estimated difference			-7.49
	95% CI for difference			-18.735, 3.763
	p-value			0.1865
	SMD (Hedges g)			-0.39
	95% CI for SMD			-0.979, 0.190
	p-value			0.1858

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	7.67	1.60	
	Standard error	2.574	3.181	
	95% CI	2.534, 12.812	-4.741, 7.946	
	Estimated difference			6.07
	95% CI for difference			-2.190, 14.332
	p-value			0.1471
	SMD (Hedges g)			0.35
	95% CI for SMD			-0.119, 0.821
	p-value			0.1430
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-0.90	3.71	
	Standard error	2.511	3.349	
	95% CI	-5.930, 4.132	-2.991, 10.406	
	Estimated difference			-4.61
	95% CI for difference			-12.987, 3.774
	p-value			0.2758
	SMD (Hedges g)			-0.27
	95% CI for SMD			-0.750, 0.212
	p-value			0.2734

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	3.57	1.45	
	Standard error	1.946	2.581	
	95% CI	-0.288, 7.426	-3.656, 6.566	
	Estimated difference			2.11
	95% CI for difference			-4.302, 8.530
	p-value			0.5153
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.244, 0.489
	p-value			0.5129
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	4.14	1.19	
	Standard error	1.984	2.618	
	95% CI	0.204, 8.075	-3.993, 6.382	
	Estimated difference			2.95
	95% CI for difference			-3.573, 9.464
	p-value			0.3725
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.207, 0.554
	p-value			0.3702

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	3.90	3.09	
	Standard error	1.979	2.527	
	95% CI	-0.025, 7.818	-1.917, 8.090	
	Estimated difference			0.81
	95% CI for difference			-5.569, 7.189
	p-value			0.8019
	SMD (Hedges g)			0.05
	95% CI for SMD			-0.314, 0.406
	p-value			0.8007

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	4.58	-2.57	
	Standard error	3.314	5.331	
	95% CI	-2.148, 11.316	-13.328, 8.193	
	Estimated difference			7.15
	95% CI for difference			-5.586, 19.889
	p-value			0.2632
	SMD (Hedges g)			0.39
	95% CI for SMD			-0.266, 1.037
	p-value			0.2456
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	2.50	2.35	
	Standard error	2.254	2.645	
	95% CI	-1.984, 6.978	-2.900, 7.607	
	Estimated difference			0.14
	95% CI for difference			-6.776, 7.064
	p-value			0.9670
	SMD (Hedges g)			0.01
	95% CI for SMD			-0.392, 0.409
	p-value			0.9671

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	4.46	1.08	
	Standard error	2.275	3.026	
	95% CI	-0.064, 8.978	-4.926, 7.090	
	Estimated difference			3.37
	95% CI for difference			-4.146, 10.896
	p-value			0.3751
	SMD (Hedges g)			0.19
	95% CI for SMD			-0.226, 0.600
	p-value			0.3748
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	2.31	4.43	
	Standard error	3.327	4.566	
	95% CI	-4.500, 9.112	-4.849, 13.716	
	Estimated difference			-2.13
	95% CI for difference			-13.749, 9.493
	p-value			0.7115
	SMD (Hedges g)			-0.11
	95% CI for SMD			-0.692, 0.469
	p-value			0.7060

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	2.14	-1.80	
	Standard error	2.388	2.731	
	95% CI	-2.622, 6.903	-7.242, 3.643	
	Estimated difference			3.94
	95% CI for difference			-3.293, 11.174
	p-value			0.2812
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.195, 0.669
	p-value			0.2828

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.8 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdh 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-7.40	-16.28	
	Standard error	2.311	3.210	
	95% CI	-12.008, -2.788	-22.672, -9.883	
	Estimated difference			8.88
	95% CI for difference			0.998, 16.761
	p-value			0.0278
	SMD (Hedges g)			0.53
	95% CI for SMD			0.060, 1.001
	p-value			0.0271
Sex: Female	n	36	29	
	Adjusted mean	-4.40	-17.79	
	Standard error	2.890	3.353	
	95% CI	-10.214, 1.421	-24.516, -11.055	
	Estimated difference			13.39
	95% CI for difference			4.364, 22.414
	p-value			0.0045
	SMD (Hedges g)			0.75
	95% CI for SMD			0.242, 1.256
	p-value			0.0038

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-10.22	-16.72	
	Standard error	1.919	2.298	
	95% CI	-14.034, -6.410	-21.275, -12.159	
	Estimated difference			6.49
	95% CI for difference			0.545, 12.444
	p-value			0.0327
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			0.036, 0.813
	p-value			0.0321
Age group: >=65 years	n	26	11	
	Adjusted mean	1.96	-16.62	
	Standard error	3.572	5.745	
	95% CI	-5.399, 9.323	-28.423, -4.815	
	Estimated difference			18.58
	95% CI for difference			4.474, 32.689
	p-value			0.0119
	SMD (Hedges g)			0.98
	95% CI for SMD			0.241, 1.729
	p-value			0.0095

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	78	54	
	Adjusted mean	-8.02	-17.83	
	Standard error	1.788	2.229	
	95% CI	-11.558, -4.473	-22.246, -13.422	
	Estimated difference			9.82
	95% CI for difference			4.142, 15.496
	p-value			0.0008
	SMD (Hedges g)			0.61
	95% CI for SMD			0.254, 0.964
	p-value			0.0008
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	38	
	Adjusted mean	-4.93	-17.22	
	Standard error	2.110	2.677	
	95% CI	-9.133, -0.734	-22.538, -11.897	
	Estimated difference			12.28
	95% CI for difference			5.507, 19.060
	p-value			0.0005
	SMD (Hedges g)			0.75
	95% CI for SMD			0.329, 1.179
	p-value			0.0005
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-8.13	-17.85	
	Standard error	3.126	4.078	
	95% CI	-14.482, -1.783	-26.114, -9.595	
	Estimated difference			9.72
	95% CI for difference			-0.797, 20.241
	p-value			0.0690
	SMD (Hedges g)			0.56
	95% CI for SMD			-0.034, 1.146
	p-value			0.0649

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	30	
	Adjusted mean	-6.49	-10.93	
	Standard error	2.094	2.662	
	95% CI	-10.676, -2.305	-16.239, -5.630	
	Estimated difference			4.44
	95% CI for difference			-2.424, 11.313
	p-value			0.2011
	SMD (Hedges g)			0.31
	95% CI for SMD			-0.157, 0.786
	p-value			0.1916
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-7.20	-22.52	
	Standard error	2.804	3.676	
	95% CI	-12.808, -1.601	-29.857, -15.177	
	Estimated difference			15.31
	95% CI for difference			6.077, 24.548
	p-value			0.0015
	SMD (Hedges g)			0.81
	95% CI for SMD			0.308, 1.304
	p-value			0.0015

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	75	46	
	Adjusted mean	-7.71	-15.58	
	Standard error	1.816	2.415	
	95% CI	-11.308, -4.104	-20.363, -10.794	
	Estimated difference			7.87
	95% CI for difference			1.859, 13.887
	p-value			0.0108
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			0.117, 0.862
	p-value			0.0100
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	69	43	
	Adjusted mean	-8.85	-15.91	
	Standard error	1.821	2.396	
	95% CI	-12.469, -5.240	-20.657, -11.155	
	Estimated difference			7.05
	95% CI for difference			1.076, 13.026
	p-value			0.0212
	SMD (Hedges g)			0.46
	95% CI for SMD			0.071, 0.842
	p-value			0.0204

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	74	49	
	Adjusted mean	-5.27	-16.05	
	Standard error	1.863	2.364	
	95% CI	-8.968, -1.579	-20.729, -11.364	
	Estimated difference			10.77
	95% CI for difference			4.779, 16.766
	p-value			0.0005
	SMD (Hedges g)			0.66
	95% CI for SMD			0.289, 1.030
	p-value			0.0005

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	26	14	
	Adjusted mean	-6.97	-18.00	
	Standard error	3.304	5.046	
	95% CI	-13.702, -0.243	-28.204, -7.792	
	Estimated difference			11.03
	95% CI for difference			-1.283, 23.333
	p-value			0.0776
	SMD (Hedges g)			0.62
	95% CI for SMD			-0.050, 1.280
	p-value			0.0699
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-6.22	-16.98	
	Standard error	2.195	2.566	
	95% CI	-10.587, -1.854	-22.077, -11.876	
	Estimated difference			10.76
	95% CI for difference			4.034, 17.478
	p-value			0.0021
	SMD (Hedges g)			0.65
	95% CI for SMD			0.236, 1.057
	p-value			0.0020

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	-6.52	-15.08	
	Standard error	1.896	2.552	
	95% CI	-10.292, -2.754	-20.144, -10.009	
	Estimated difference			8.55
	95% CI for difference			2.222, 14.885
	p-value			0.0087
	SMD (Hedges g)			0.57
	95% CI for SMD			0.146, 0.986
	p-value			0.0082
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	21	
	Adjusted mean	-3.72	-17.06	
	Standard error	3.665	4.160	
	95% CI	-11.138, 3.689	-25.464, -8.665	
	Estimated difference			13.34
	95% CI for difference			2.081, 24.600
	p-value			0.0214
	SMD (Hedges g)			0.71
	95% CI for SMD			0.104, 1.315
	p-value			0.0217

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	19	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-4.57	-14.82	
	Standard error	2.133	2.441	
	95% CI	-8.820, -0.324	-19.675, -9.958	
	Estimated difference			10.24
	95% CI for difference			3.778, 16.711
	p-value			0.0023
	SMD (Hedges g)			0.69
	95% CI for SMD			0.246, 1.133
	p-value			0.0023

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.9 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdi 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-2.36	-6.21	
	Standard error	2.155	3.016	
	95% CI	-6.663, 1.951	-12.231, -0.193	
	Estimated difference			3.86
	95% CI for difference			-3.554, 11.266
	p-value			0.3026
	SMD (Hedges g)			0.25
	95% CI for SMD			-0.218, 0.711
	p-value			0.2984
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-3.35	-9.27	
	Standard error	1.869	2.218	
	95% CI	-7.120, 0.412	-13.724, -4.808	
	Estimated difference			5.91
	95% CI for difference			0.064, 11.761
	p-value			0.0477
	SMD (Hedges g)			0.50
	95% CI for SMD			0.009, 0.997
	p-value			0.0461

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-4.53	-6.43	
	Standard error	1.650	1.964	
	95% CI	-7.815, -1.247	-10.334, -2.525	
	Estimated difference			1.90
	95% CI for difference			-3.212, 7.010
	p-value			0.4620
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.240, 0.529
	p-value			0.4605
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	1.85	-14.17	
	Standard error	2.942	4.710	
	95% CI	-4.259, 7.968	-23.938, -4.406	
	Estimated difference			16.03
	95% CI for difference			4.475, 27.579
	p-value			0.0088
	SMD (Hedges g)			1.02
	95% CI for SMD			0.278, 1.762
	p-value			0.0070

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	-2.82	-7.28	
	Standard error	1.616	2.035	
	95% CI	-6.026, 0.391	-11.313, -3.240	
	Estimated difference			4.46
	95% CI for difference			-0.707, 9.626
	p-value			0.0899
	SMD (Hedges g)			0.30
	95% CI for SMD			-0.044, 0.652
	p-value			0.0874
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-3.07	-8.35	
	Standard error	1.827	2.331	
	95% CI	-6.711, 0.575	-12.992, -3.707	
	Estimated difference			5.28
	95% CI for difference			-0.641, 11.205
	p-value			0.0797
	SMD (Hedges g)			0.37
	95% CI for SMD			-0.041, 0.784
	p-value			0.0774
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-2.44	-8.11	
	Standard error	2.158	2.846	
	95% CI	-6.835, 1.952	-13.874, -2.338	
	Estimated difference			5.66
	95% CI for difference			-1.596, 12.925
	p-value			0.1222
	SMD (Hedges g)			0.47
	95% CI for SMD			-0.120, 1.053
	p-value			0.1188

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-4.19	-8.64	
	Standard error	1.898	2.426	
	95% CI	-7.993, -0.393	-13.480, -3.795	
	Estimated difference			4.44
	95% CI for difference			-1.858, 10.747
	p-value			0.1637
	SMD (Hedges g)			0.34
	95% CI for SMD			-0.126, 0.813
	p-value			0.1517
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-1.14	-7.19	
	Standard error	2.463	3.272	
	95% CI	-6.123, 3.833	-13.791, -0.589	
	Estimated difference			6.05
	95% CI for difference			-2.346, 14.437
	p-value			0.1534
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.123, 0.843
	p-value			0.1436

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	-3.51	-8.98	
	Standard error	1.487	1.982	
	95% CI	-6.468, -0.561	-12.907, -5.046	
	Estimated difference			5.46
	95% CI for difference			0.544, 10.381
	p-value			0.0299
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			0.043, 0.783
	p-value			0.0287
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	-3.15	-7.96	
	Standard error	1.563	2.067	
	95% CI	-6.257, -0.041	-12.062, -3.855	
	Estimated difference			4.81
	95% CI for difference			-0.339, 9.958
	p-value			0.0667
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.023, 0.743
	p-value			0.0651

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	-1.58	-5.61	
	Standard error	1.688	2.153	
	95% CI	-4.930, 1.776	-9.886, -1.343	
	Estimated difference			4.04
	95% CI for difference			-1.406, 9.481
	p-value			0.1442
	SMD (Hedges g)			0.27
	95% CI for SMD			-0.090, 0.633
	p-value			0.1417

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	1.99	-0.74	
	Standard error	3.482	5.379	
	95% CI	-5.155, 9.143	-11.731, 10.242	
	Estimated difference			2.74
	95% CI for difference			-10.433, 15.909
	p-value			0.6738
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.503, 0.789
	p-value			0.6648
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-5.63	-11.10	
	Standard error	1.479	1.743	
	95% CI	-8.586, -2.679	-14.576, -7.622	
	Estimated difference			5.47
	95% CI for difference			0.902, 10.032
	p-value			0.0197
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			0.080, 0.892
	p-value			0.0190

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	-2.72	-8.17	
	Standard error	1.534	2.066	
	95% CI	-5.782, 0.335	-12.282, -4.058	
	Estimated difference			5.45
	95% CI for difference			0.321, 10.572
	p-value			0.0376
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			0.028, 0.862
	p-value			0.0363
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-5.74	-10.54	
	Standard error	1.632	1.903	
	95% CI	-9.010, -2.479	-14.341, -6.737	
	Estimated difference			4.79
	95% CI for difference			-0.251, 9.841
	p-value			0.0622
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			-0.017, 0.854
	p-value			0.0599

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.10 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	0.73	-5.58	
	Standard error	3.799	7.087	
	95% CI	-7.371, 8.825	-20.526, 9.376	
	Estimated difference			6.30
	95% CI for difference			-10.723, 23.327
	p-value			0.4448
	SMD (Hedges g)			0.32
	95% CI for SMD			-0.440, 1.089
	p-value			0.4054

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdj 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-3.16	-3.09	
	Standard error	2.446	3.423	
	95% CI	-8.040, 1.718	-9.906, 3.729	
	Estimated difference			-0.07
	95% CI for difference			-8.454, 8.309
	p-value			0.9863
	SMD (Hedges g)			0.00
	95% CI for SMD			-0.467, 0.459
	p-value			0.9862
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	4.13	-2.60	
	Standard error	2.936	3.498	
	95% CI	-1.761, 10.019	-9.598, 4.397	
	Estimated difference			6.73
	95% CI for difference			-2.422, 15.881
	p-value			0.1464
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.127, 0.854
	p-value			0.1461

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-0.96	-2.00	
	Standard error	2.412	2.868	
	95% CI	-5.755, 3.830	-7.689, 3.691	
	Estimated difference			1.04
	95% CI for difference			-6.406, 8.479
	p-value			0.7827
	SMD (Hedges g)			0.05
	95% CI for SMD			-0.330, 0.438
	p-value			0.7825
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	1.81	-5.70	
	Standard error	3.318	5.467	
	95% CI	-4.958, 8.572	-16.811, 5.411	
	Estimated difference			7.51
	95% CI for difference			-5.521, 20.535
	p-value			0.2495
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			-0.288, 1.128
	p-value			0.2449

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	-0.57	-2.55	
	Standard error	2.095	2.633	
	95% CI	-4.720, 3.578	-7.760, 2.660	
	Estimated difference			1.98
	95% CI for difference			-4.682, 8.639
	p-value			0.5576
	SMD (Hedges g)			0.10
	95% CI for SMD			-0.242, 0.450
	p-value			0.5561
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	1.24	-3.70	
	Standard error	2.263	2.877	
	95% CI	-3.258, 5.735	-9.408, 2.017	
	Estimated difference			4.93
	95% CI for difference			-2.343, 12.211
	p-value			0.1814
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.130, 0.692
	p-value			0.1806
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-3.57	-0.01	
	Standard error	3.416	4.454	
	95% CI	-10.476, 3.344	-8.996, 8.978	
	Estimated difference			-3.56
	95% CI for difference			-14.954, 7.840
	p-value			0.5320
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.766, 0.394
	p-value			0.5293

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	1.39	-3.01	
	Standard error	2.911	3.598	
	95% CI	-4.432, 7.212	-10.189, 4.176	
	Estimated difference			4.40
	95% CI for difference			-4.886, 13.679
	p-value			0.3476
	SMD (Hedges g)			0.22
	95% CI for SMD			-0.243, 0.693
	p-value			0.3461
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-1.69	-1.23	
	Standard error	2.591	3.489	
	95% CI	-6.873, 3.494	-8.195, 5.741	
	Estimated difference			-0.46
	95% CI for difference			-9.195, 8.270
	p-value			0.9160
	SMD (Hedges g)			-0.03
	95% CI for SMD			-0.505, 0.453
	p-value			0.9151

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	0.64	-1.61	
	Standard error	2.126	2.832	
	95% CI	-3.570, 4.857	-7.214, 4.003	
	Estimated difference			2.25
	95% CI for difference			-4.765, 9.263
	p-value			0.5266
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.247, 0.485
	p-value			0.5246
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	-0.24	-3.43	
	Standard error	2.098	2.785	
	95% CI	-4.397, 3.926	-8.945, 2.092	
	Estimated difference			3.19
	95% CI for difference			-3.725, 10.108
	p-value			0.3625
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.203, 0.558
	p-value			0.3597

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	0.09	-0.92	
	Standard error	2.075	2.650	
	95% CI	-4.019, 4.207	-6.170, 4.323	
	Estimated difference			1.02
	95% CI for difference			-5.649, 7.683
	p-value			0.7630
	SMD (Hedges g)			0.06
	95% CI for SMD			-0.305, 0.416
	p-value			0.7624

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	2.93	-7.34	
	Standard error	3.820	6.606	
	95% CI	-4.844, 10.708	-20.686, 6.002	
	Estimated difference			10.27
	95% CI for difference			-4.456, 25.004
	p-value			0.1662
	SMD (Hedges g)			0.47
	95% CI for SMD			-0.188, 1.121
	p-value			0.1621
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-2.31	-2.57	
	Standard error	2.237	2.621	
	95% CI	-6.766, 2.137	-7.785, 2.637	
	Estimated difference			0.26
	95% CI for difference			-6.595, 7.115
	p-value			0.9401
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.385, 0.415
	p-value			0.9403

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	-1.54	-3.70	
	Standard error	2.214	2.977	
	95% CI	-5.942, 2.869	-9.616, 2.218	
	Estimated difference			2.16
	95% CI for difference			-5.217, 9.542
	p-value			0.5617
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.290, 0.535
	p-value			0.5602
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	4.64	2.63	
	Standard error	4.107	4.855	
	95% CI	-3.680, 12.955	-7.165, 12.422	
	Estimated difference			2.01
	95% CI for difference			-10.847, 14.865
	p-value			0.7538
	SMD (Hedges g)			0.09
	95% CI for SMD			-0.488, 0.673
	p-value			0.7546

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	5.04	6.67	
	Standard error	3.693	6.188	
	95% CI	-2.570, 12.644	-5.918, 19.261	
	Estimated difference			-1.63
	95% CI for difference			-16.366, 13.097
	p-value			0.8224
	SMD (Hedges g)			-0.09
	95% CI for SMD			-0.850, 0.669
	p-value			0.8152
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-4.51	-7.68	
	Standard error	2.509	2.920	
	95% CI	-9.520, 0.499	-13.501, -1.854	
	Estimated difference			3.17
	95% CI for difference			-4.519, 10.853
	p-value			0.4138
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.252, 0.612
	p-value			0.4142

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.11 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdk 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-7.56	-9.31	
	Standard error	1.532	2.176	
	95% CI	-10.615, -4.500	-13.648, -4.977	
	Estimated difference			1.76
	95% CI for difference			-3.563, 7.073
	p-value			0.5127
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.306, 0.620
	p-value			0.5070
Sex: Female	n	36	29	
	Adjusted mean	-4.48	-7.48	
	Standard error	2.918	3.332	
	95% CI	-10.318, 1.362	-14.144, -0.821	
	Estimated difference			3.00
	95% CI for difference			-6.056, 12.065
	p-value			0.5096
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.322, 0.658
	p-value			0.5023

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	59	46	
	Adjusted mean	-4.40	-7.46	
	Standard error	1.898	2.222	
	95% CI	-8.168, -0.632	-11.865, -3.054	
	Estimated difference			3.06
	95% CI for difference			-2.748, 8.868
	p-value			0.2985
	SMD (Hedges g)			0.21
	95% CI for SMD			-0.181, 0.592
	p-value			0.2980
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	78	54	
	Adjusted mean	-4.08	-7.19	
	Standard error	1.610	2.001	
	95% CI	-7.272, -0.892	-11.156, -3.233	
	Estimated difference			3.11
	95% CI for difference			-1.990, 8.215
	p-value			0.2295
	SMD (Hedges g)			0.21
	95% CI for SMD			-0.133, 0.563
	p-value			0.2266
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-5.11	-8.40	
	Standard error	2.109	2.654	
	95% CI	-9.302, -0.916	-13.667, -3.124	
	Estimated difference			3.29
	95% CI for difference			-3.470, 10.044
	p-value			0.3364
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.209, 0.612
	p-value			0.3355
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	28	19	
	Adjusted mean	-7.07	-6.56	
	Standard error	2.413	3.159	
	95% CI	-11.961, -2.171	-12.950, -0.177	
	Estimated difference			-0.50
	95% CI for difference			-8.634, 7.630
	p-value			0.9012
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.620, 0.545
	p-value			0.8997

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-3.79	-8.19	
	Standard error	2.298	2.864	
	95% CI	-8.390, 0.804	-13.906, -2.473	
	Estimated difference			4.40
	95% CI for difference			-2.974, 11.768
	p-value			0.2378
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.185, 0.753
	p-value			0.2351
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	43	27	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	75	46	
	Adjusted mean	-5.62	-8.18	
	Standard error	1.768	2.323	
	95% CI	-9.132, -2.118	-12.782, -3.576	
	Estimated difference			2.55
	95% CI for difference			-3.243, 8.352
	p-value			0.3844
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.204, 0.532
	p-value			0.3821
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	69	43	
	Adjusted mean	-7.31	-8.33	
	Standard error	1.647	2.159	
	95% CI	-10.577, -4.039	-12.614, -4.052	
	Estimated difference			1.03
	95% CI for difference			-4.376, 6.426
	p-value			0.7074
	SMD (Hedges g)			0.07
	95% CI for SMD			-0.308, 0.454
	p-value			0.7056

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	10	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	-3.29	-7.65	
	Standard error	1.779	2.253	
	95% CI	-6.818, 0.237	-12.110, -3.185	
	Estimated difference			4.36
	95% CI for difference			-1.352, 10.066
	p-value			0.1333
	SMD (Hedges g)			0.28
	95% CI for SMD			-0.083, 0.640
	p-value			0.1314

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	55	42	
	Adjusted mean	-3.26	-5.95	
	Standard error	1.566	1.811	
	95% CI	-6.370, -0.141	-9.545, -2.347	
	Estimated difference			2.69
	95% CI for difference			-2.089, 7.470
	p-value			0.2663
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.174, 0.632
	p-value			0.2659

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	60	36	
	Adjusted mean	-4.79	-6.80	
	Standard error	1.279	1.715	
	95% CI	-7.336, -2.246	-10.211, -3.393	
	Estimated difference			2.01
	95% CI for difference			-2.259, 6.281
	p-value			0.3517
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.216, 0.613
	p-value			0.3476
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	-7.79	-11.09	
	Standard error	4.522	5.075	
	95% CI	-16.916, 1.342	-21.318, -0.856	
	Estimated difference			3.30
	95% CI for difference			-10.532, 17.132
	p-value			0.6328
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.439, 0.723
	p-value			0.6328

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	46	37	
	Adjusted mean	-4.70	-7.22	
	Standard error	1.954	2.197	
	95% CI	-8.590, -0.807	-11.597, -2.853	
	Estimated difference			2.53
	95% CI for difference			-3.353, 8.405
	p-value			0.3949
	SMD (Hedges g)			0.19
	95% CI for SMD			-0.246, 0.622
	p-value			0.3952

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.12 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdl 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-1.82	-3.44	
	Standard error	2.324	3.289	
	95% CI	-6.460, 2.829	-9.994, 3.120	
	Estimated difference			1.62
	95% CI for difference			-6.418, 9.661
	p-value			0.6886
	SMD (Hedges g)			0.10
	95% CI for SMD			-0.367, 0.559
	p-value			0.6855
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	2.23	-9.20	
	Standard error	2.929	3.432	
	95% CI	-3.642, 8.096	-16.067, -2.341	
	Estimated difference			11.43
	95% CI for difference			2.397, 20.466
	p-value			0.0140
	SMD (Hedges g)			0.62
	95% CI for SMD			0.125, 1.122
	p-value			0.0142

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-3.05	-5.11	
	Standard error	2.118	2.548	
	95% CI	-7.257, 1.152	-10.165, -0.062	
	Estimated difference			2.06
	95% CI for difference			-4.517, 8.639
	p-value			0.5357
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.263, 0.506
	p-value			0.5344
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	6.13	-9.21	
	Standard error	3.807	6.090	
	95% CI	-1.625, 13.891	-21.598, 3.186	
	Estimated difference			15.34
	95% CI for difference			0.714, 29.963
	p-value			0.0404
	SMD (Hedges g)			0.75
	95% CI for SMD			0.031, 1.478
	p-value			0.0410

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	0.06	-5.49	
	Standard error	1.940	2.442	
	95% CI	-3.785, 3.902	-10.320, -0.652	
	Estimated difference			5.54
	95% CI for difference			-0.631, 11.720
	p-value			0.0780
	SMD (Hedges g)			0.31
	95% CI for SMD			-0.034, 0.663
	p-value			0.0767
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	1.79	-8.05	
	Standard error	2.333	2.951	
	95% CI	-2.845, 6.432	-13.914, -2.187	
	Estimated difference			9.84
	95% CI for difference			2.365, 17.323
	p-value			0.0105
	SMD (Hedges g)			0.54
	95% CI for SMD			0.128, 0.961
	p-value			0.0104
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-3.82	-5.44	
	Standard error	3.003	4.038	
	95% CI	-9.889, 2.252	-13.572, 2.692	
	Estimated difference			1.62
	95% CI for difference			-8.507, 11.750
	p-value			0.7485
	SMD (Hedges g)			0.10
	95% CI for SMD			-0.484, 0.674
	p-value			0.7471

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	0.74	-6.35	
	Standard error	2.529	3.182	
	95% CI	-4.314, 5.790	-12.690, -0.001	
	Estimated difference			7.08
	95% CI for difference			-1.128, 15.294
	p-value			0.0897
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			-0.058, 0.885
	p-value			0.0853
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-1.74	-6.06	
	Standard error	2.719	3.617	
	95% CI	-7.184, 3.697	-13.290, 1.165	
	Estimated difference			4.32
	95% CI for difference			-4.763, 13.401
	p-value			0.3455
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.248, 0.714
	p-value			0.3419

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	1.04	-6.85	
	Standard error	2.068	2.751	
	95% CI	-3.063, 5.136	-12.294, -1.401	
	Estimated difference			7.88
	95% CI for difference			1.067, 14.701
	p-value			0.0238
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			0.059, 0.799
	p-value			0.0232
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	0.10	-6.22	
	Standard error	2.030	2.687	
	95% CI	-3.925, 4.127	-11.539, -0.892	
	Estimated difference			6.32
	95% CI for difference			-0.358, 12.991
	p-value			0.0634
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.019, 0.747
	p-value			0.0622

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	2.34	-5.06	
	Standard error	1.938	2.481	
	95% CI	-1.501, 6.181	-9.978, -0.151	
	Estimated difference			7.40
	95% CI for difference			1.163, 13.646
	p-value			0.0205
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			0.068, 0.797
	p-value			0.0199

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	-5.59	-0.34	
	Standard error	3.558	5.523	
	95% CI	-12.823, 1.649	-11.506, 10.832	
	Estimated difference			-5.25
	95% CI for difference			-18.734, 8.234
	p-value			0.4353
	SMD (Hedges g)			-0.27
	95% CI for SMD			-0.916, 0.381
	p-value			0.4186
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	2.01	-6.81	
	Standard error	2.289	2.717	
	95% CI	-2.550, 6.560	-12.211, -1.408	
	Estimated difference			8.81
	95% CI for difference			1.743, 15.887
	p-value			0.0152
	SMD (Hedges g)			0.50
	95% CI for SMD			0.098, 0.911
	p-value			0.0150

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	1.26	-4.20	
	Standard error	2.231	2.993	
	95% CI	-3.177, 5.697	-10.151, 1.742	
	Estimated difference			5.46
	95% CI for difference			-1.962, 12.891
	p-value			0.1472
	SMD (Hedges g)			0.31
	95% CI for SMD			-0.107, 0.722
	p-value			0.1456
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	-3.49	-12.15	
	Standard error	3.315	3.995	
	95% CI	-10.197, 3.218	-20.206, -4.099	
	Estimated difference			8.66
	95% CI for difference			-1.830, 19.156
	p-value			0.1031
	SMD (Hedges g)			0.49
	95% CI for SMD			-0.100, 1.079
	p-value			0.1034

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-0.49	-8.15	
	Standard error	2.272	2.616	
	95% CI	-5.024, 4.038	-13.362, -2.938	
	Estimated difference			7.66
	95% CI for difference			0.756, 14.557
	p-value			0.0301
	SMD (Hedges g)			0.48
	95% CI for SMD			0.045, 0.920
	p-value			0.0306

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.13 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-1.20	1.33	
	Standard error	5.593	10.129	
	95% CI	-12.782, 10.381	-19.404, 22.067	
	Estimated difference			-2.53
	95% CI for difference			-26.355, 21.289
	p-value			0.8289
	SMD (Hedges g)			-0.09
	95% CI for SMD			-0.849, 0.670
	p-value			0.8169

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdm 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	28	
	Adjusted mean	-0.44	-3.60	
	Standard error	2.567	3.535	
	95% CI	-5.556, 4.685	-10.639, 3.444	
	Estimated difference			3.16
	95% CI for difference			-5.590, 11.914
	p-value			0.4739
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.293, 0.634
	p-value			0.4706
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-2.94	-6.93	
	Standard error	2.825	3.297	
	95% CI	-8.594, 2.715	-13.512, -0.339	
	Estimated difference			3.99
	95% CI for difference			-4.791, 12.763
	p-value			0.3674
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.262, 0.714
	p-value			0.3639

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	46	
	Adjusted mean	-3.17	-2.57	
	Standard error	2.285	2.689	
	95% CI	-7.703, 1.365	-7.895, 2.764	
	Estimated difference			-0.60
	95% CI for difference			-7.636, 6.429
	p-value			0.8653
	SMD (Hedges g)			-0.03
	95% CI for SMD			-0.418, 0.351
	p-value			0.8647
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	54	
	Adjusted mean	-2.37	-4.82	
	Standard error	1.933	2.401	
	95% CI	-6.199, 1.454	-9.566, -0.070	
	Estimated difference			2.45
	95% CI for difference			-3.706, 8.597
	p-value			0.4330
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.207, 0.486
	p-value			0.4284
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-2.61	-8.46	
	Standard error	2.215	2.802	
	95% CI	-7.008, 1.792	-14.019, -2.897	
	Estimated difference			5.85
	95% CI for difference			-1.259, 12.959
	p-value			0.1056
	SMD (Hedges g)			0.34
	95% CI for SMD			-0.071, 0.753
	p-value			0.1050
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	19	
	Adjusted mean	-1.70	2.30	
	Standard error	3.510	4.623	
	95% CI	-8.788, 5.398	-7.017, 11.618	
	Estimated difference			-4.00
	95% CI for difference			-15.997, 8.006
	p-value			0.5054
	SMD (Hedges g)			-0.20
	95% CI for SMD			-0.783, 0.377
	p-value			0.4936

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	0.52	-3.57	
	Standard error	2.670	3.336	
	95% CI	-4.810, 5.847	-10.211, 3.080	
	Estimated difference			4.08
	95% CI for difference			-4.624, 12.792
	p-value			0.3529
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.241, 0.694
	p-value			0.3421
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	27	
	Adjusted mean	-4.54	-6.58	
	Standard error	2.598	3.400	
	95% CI	-9.726, 0.654	-13.362, 0.206	
	Estimated difference			2.04
	95% CI for difference			-6.506, 10.590
	p-value			0.6351
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.363, 0.596
	p-value			0.6352

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	46	
	Adjusted mean	-2.91	-5.74	
	Standard error	1.987	2.630	
	95% CI	-6.843, 1.030	-10.942, -0.532	
	Estimated difference			2.83
	95% CI for difference			-3.746, 9.407
	p-value			0.3958
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.206, 0.527
	p-value			0.3907
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	43	
	Adjusted mean	-2.88	-4.12	
	Standard error	2.013	2.645	
	95% CI	-6.875, 1.106	-9.361, 1.118	
	Estimated difference			1.24
	95% CI for difference			-5.399, 7.873
	p-value			0.7125
	SMD (Hedges g)			0.07
	95% CI for SMD			-0.308, 0.452
	p-value			0.7097

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	49	
	Adjusted mean	-0.92	-4.26	
	Standard error	2.060	2.622	
	95% CI	-4.997, 3.163	-9.449, 0.926	
	Estimated difference			3.34
	95% CI for difference			-3.342, 10.031
	p-value			0.3241
	SMD (Hedges g)			0.18
	95% CI for SMD			-0.177, 0.545
	p-value			0.3169

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	14	
	Adjusted mean	1.15	-4.54	
	Standard error	3.741	5.886	
	95% CI	-6.440, 8.741	-16.394, 7.319	
	Estimated difference			5.69
	95% CI for difference			-8.450, 19.825
	p-value			0.4214
	SMD (Hedges g)			0.27
	95% CI for SMD			-0.374, 0.923
	p-value			0.4072
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	42	
	Adjusted mean	-2.92	-5.21	
	Standard error	2.125	2.481	
	95% CI	-7.146, 1.299	-10.137, -0.283	
	Estimated difference			2.29
	95% CI for difference			-4.254, 8.828
	p-value			0.4892
	SMD (Hedges g)			0.14
	95% CI for SMD			-0.259, 0.543
	p-value			0.4872

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	36	
	Adjusted mean	-4.02	-2.92	
	Standard error	1.681	2.267	
	95% CI	-7.366, -0.679	-7.419, 1.588	
	Estimated difference			-1.11
	95% CI for difference			-6.766, 4.552
	p-value			0.6984
	SMD (Hedges g)			-0.08
	95% CI for SMD			-0.495, 0.330
	p-value			0.6947
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	2.44	-10.08	
	Standard error	4.701	5.579	
	95% CI	-7.072, 11.946	-21.318, 1.158	
	Estimated difference			12.52
	95% CI for difference			-2.308, 27.342
	p-value			0.0958
	SMD (Hedges g)			0.50
	95% CI for SMD			-0.087, 1.093
	p-value			0.0948

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Region: Europe	n	47	37	
	Adjusted mean	-0.12	-6.16	
	Standard error	2.614	2.953	
	95% CI	-5.321, 5.083	-12.035, -0.289	
	Estimated difference			6.04
	95% CI for difference			-1.901, 13.986
	p-value			0.1340
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.100, 0.768
	p-value			0.1316

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 12 of 12

Table 2.6.5.14 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-6.91	-8.87	
	Standard error	3.504	5.611	
	95% CI	-14.149, 0.331	-20.366, 2.629	
	Estimated difference			1.96
	95% CI for difference			-11.725, 15.643
	p-value			0.7710
	SMD (Hedges g)			0.12
	95% CI for SMD			-0.643, 0.876
	p-value			0.7638

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdn 16DEC2019:10:36 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 12

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	27	
	Adjusted mean	-4.35	-15.85	
	Standard error	2.883	4.083	
	95% CI	-10.112, 1.417	-24.000, -7.697	
	Estimated difference			11.50
	95% CI for difference			1.507, 21.494
	p-value			0.0248
	SMD (Hedges g)			0.55
	95% CI for SMD			0.074, 1.027
	p-value			0.0235
Sex: Female	n	36	29	
	Adjusted mean	1.35	-14.16	
	Standard error	3.241	3.753	
	95% CI	-5.146, 7.838	-21.671, -6.658	
	Estimated difference			15.51
	95% CI for difference			5.528, 25.493
	p-value			0.0029
	SMD (Hedges g)			0.77
	95% CI for SMD			0.267, 1.282
	p-value			0.0028

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	59	45	
	Adjusted mean	-7.98	-15.74	
	Standard error	2.448	2.904	
	95% CI	-12.848, -3.117	-21.504, -9.973	
	Estimated difference			7.76
	95% CI for difference			0.191, 15.322
	p-value			0.0446
	SMD (Hedges g)			0.40
	95% CI for SMD			0.011, 0.795
	p-value			0.0438
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	10.61	-13.82	
	Standard error	3.741	6.037	
	95% CI	2.966, 18.256	-26.142, -1.504	
	Estimated difference			24.43
	95% CI for difference			9.925, 38.943
	p-value			0.0017
	SMD (Hedges g)			1.22
	95% CI for SMD			0.462, 1.979
	p-value			0.0016

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	78	53	
	Adjusted mean	-0.79	-14.33	
	Standard error	2.201	2.753	
	95% CI	-5.150, 3.573	-19.785, -8.882	
	Estimated difference			13.54
	95% CI for difference			6.564, 20.526
	p-value			0.0002
	SMD (Hedges g)			0.68
	95% CI for SMD			0.325, 1.043
	p-value			0.0002
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	1.82	-15.06	
	Standard error	2.581	3.281	
	95% CI	-3.321, 6.951	-21.583, -8.537	
	Estimated difference			16.88
	95% CI for difference			8.563, 25.188
	p-value			0.0001
	SMD (Hedges g)			0.84
	95% CI for SMD			0.415, 1.269
	p-value			0.0001
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	28	18	
	Adjusted mean	-11.22	-15.81	
	Standard error	3.559	4.740	
	95% CI	-18.432, -4.015	-25.378, -6.249	
	Estimated difference			4.59
	95% CI for difference			-7.388, 16.568
	p-value			0.4433
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.361, 0.828
	p-value			0.4416

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-3.10	-16.99	
	Standard error	2.686	3.381	
	95% CI	-8.475, 2.272	-23.739, -10.235	
	Estimated difference			13.89
	95% CI for difference			5.180, 22.593
	p-value			0.0022
	SMD (Hedges g)			0.76
	95% CI for SMD			0.280, 1.247
	p-value			0.0020
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	43	26	
	Adjusted mean	-1.84	-11.37	
	Standard error	3.268	4.326	
	95% CI	-8.379, 4.691	-20.007, -2.723	
	Estimated difference			9.52
	95% CI for difference			-1.339, 20.381
	p-value			0.0846
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			-0.058, 0.927
	p-value			0.0839

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	75	45	
	Adjusted mean	-2.64	-14.91	
	Standard error	2.315	3.072	
	95% CI	-7.229, 1.951	-21.000, -8.826	
	Estimated difference			12.27
	95% CI for difference			4.641, 19.907
	p-value			0.0019
	SMD (Hedges g)			0.60
	95% CI for SMD			0.224, 0.980
	p-value			0.0018
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	69	42	
	Adjusted mean	-4.11	-16.34	
	Standard error	2.398	3.153	
	95% CI	-8.871, 0.650	-22.591, -10.081	
	Estimated difference			12.23
	95% CI for difference			4.363, 20.087
	p-value			0.0026
	SMD (Hedges g)			0.60
	95% CI for SMD			0.212, 0.996
	p-value			0.0025

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	10	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	48	
	Adjusted mean	0.84	-15.49	
	Standard error	2.140	2.767	
	95% CI	-3.407, 5.082	-20.973, -10.007	
	Estimated difference			16.33
	95% CI for difference			9.392, 23.263
	p-value			<0.0001
	SMD (Hedges g)			0.86
	95% CI for SMD			0.485, 1.242
	p-value			<0.0001

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	13	
	Adjusted mean	-5.47	-18.68	
	Standard error	3.203	5.524	
	95% CI	-11.978, 1.047	-29.807, -7.559	
	Estimated difference			13.22
	95% CI for difference			0.317, 26.118
	p-value			0.0449
	SMD (Hedges g)			0.73
	95% CI for SMD			0.047, 1.413
	p-value			0.0361
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	55	42	
	Adjusted mean	-0.49	-12.53	
	Standard error	2.711	3.135	
	95% CI	-5.887, 4.899	-18.762, -6.295	
	Estimated difference			12.03
	95% CI for difference			3.793, 20.276
	p-value			0.0047
	SMD (Hedges g)			0.59
	95% CI for SMD			0.181, 1.002
	p-value			0.0048

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	60	35	
	Adjusted mean	-2.73	-14.51	
	Standard error	2.571	3.442	
	95% CI	-7.855, 2.386	-21.357, -7.659	
	Estimated difference			11.77
	95% CI for difference			3.207, 20.340
	p-value			0.0077
	SMD (Hedges g)			0.58
	95% CI for SMD			0.156, 1.007
	p-value			0.0074
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	-1.95	-20.28	
	Standard error	3.781	4.623	
	95% CI	-9.601, 5.701	-29.581, -10.976	
	Estimated difference			18.33
	95% CI for difference			6.300, 30.357
	p-value			0.0037
	SMD (Hedges g)			0.90
	95% CI for SMD			0.290, 1.513
	p-value			0.0038

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	-1.08	-10.36	
	Standard error	2.894	4.913	
	95% CI	-7.091, 4.921	-20.489, -0.225	
	Estimated difference			9.27
	95% CI for difference			-2.484, 21.028
	p-value			0.1165
	SMD (Hedges g)			0.65
	95% CI for SMD			-0.127, 1.432
	p-value			0.1010
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-3.82	-17.77	
	Standard error	2.892	3.329	
	95% CI	-9.587, 1.952	-24.410, -11.138	
	Estimated difference			13.96
	95% CI for difference			5.158, 22.755
	p-value			0.0023
	SMD (Hedges g)			0.70
	95% CI for SMD			0.250, 1.149
	p-value			0.0023

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.15 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-1.15	-14.38	
	Standard error	5.092	7.926	
	95% CI	-11.680, 9.378	-30.685, 1.925	
	Estimated difference			13.23
	95% CI for difference			-6.269, 32.727
	p-value			0.1745
	SMD (Hedges g)			0.55
	95% CI for SMD			-0.227, 1.320
	p-value			0.1658

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdo 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	27	
	Adjusted mean	-9.69	-13.05	
	Standard error	2.629	3.830	
	95% CI	-14.935, -4.439	-20.677, -5.417	
	Estimated difference			3.36
	95% CI for difference			-5.907, 12.627
	p-value			0.4721
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.294, 0.644
	p-value			0.4656
Sex: Female	n	36	29	
	Adjusted mean	-4.39	-13.34	
	Standard error	3.215	3.813	
	95% CI	-10.813, 2.043	-20.945, -5.730	
	Estimated difference			8.95
	95% CI for difference			-1.193, 19.098
	p-value			0.0827
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			-0.050, 0.941
	p-value			0.0779

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	59	45	
	Adjusted mean	-9.19	-13.32	
	Standard error	2.584	3.152	
	95% CI	-14.321, -4.059	-19.573, -7.075	
	Estimated difference			4.13
	95% CI for difference			-3.963, 12.231
	p-value			0.3136
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.188, 0.590
	p-value			0.3111
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-2.58	-14.11	
	Standard error	3.780	6.089	
	95% CI	-10.260, 5.099	-26.456, -1.773	
	Estimated difference			11.53
	95% CI for difference			-3.110, 26.178
	p-value			0.1189
	SMD (Hedges g)			0.57
	95% CI for SMD			-0.144, 1.284
	p-value			0.1174

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	78	53	
	Adjusted mean	-6.22	-10.98	
	Standard error	2.227	2.853	
	95% CI	-10.634, -1.815	-16.620, -5.335	
	Estimated difference			4.75
	95% CI for difference			-2.419, 11.924
	p-value			0.1922
	SMD (Hedges g)			0.23
	95% CI for SMD			-0.115, 0.585
	p-value			0.1887
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	38	
	Adjusted mean	-5.70	-11.04	
	Standard error	2.528	3.257	
	95% CI	-10.718, -0.676	-17.499, -4.574	
	Estimated difference			5.34
	95% CI for difference			-2.871, 13.550
	p-value			0.1999
	SMD (Hedges g)			0.27
	95% CI for SMD			-0.140, 0.681
	p-value			0.1970
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	28	18	
	Adjusted mean	-10.28	-16.97	
	Standard error	3.697	5.003	
	95% CI	-17.778, -2.782	-27.071, -6.878	
	Estimated difference			6.69
	95% CI for difference			-5.882, 19.272
	p-value			0.2884
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.271, 0.922
	p-value			0.2847

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-5.77	-13.55	
	Standard error	2.840	3.663	
	95% CI	-11.439, -0.101	-20.848, -6.260	
	Estimated difference			7.78
	95% CI for difference			-1.476, 17.043
	p-value			0.0981
	SMD (Hedges g)			0.40
	95% CI for SMD			-0.070, 0.872
	p-value			0.0955
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	43	26	
	Adjusted mean	-8.26	-12.49	
	Standard error	3.175	4.266	
	95% CI	-14.614, -1.913	-21.001, -3.969	
	Estimated difference			4.22
	95% CI for difference			-6.409, 14.853
	p-value			0.4306
	SMD (Hedges g)			0.20
	95% CI for SMD			-0.291, 0.685
	p-value			0.4286

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	75	45	
	Adjusted mean	-6.11	-12.26	
	Standard error	2.295	3.131	
	95% CI	-10.655, -1.562	-18.459, -6.068	
	Estimated difference			6.15
	95% CI for difference			-1.545, 13.855
	p-value			0.1161
	SMD (Hedges g)			0.30
	95% CI for SMD			-0.070, 0.673
	p-value			0.1121
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	69	42	
	Adjusted mean	-5.93	-12.61	
	Standard error	2.446	3.302	
	95% CI	-10.778, -1.076	-19.149, -6.064	
	Estimated difference			6.68
	95% CI for difference			-1.478, 14.838
	p-value			0.1075
	SMD (Hedges g)			0.32
	95% CI for SMD			-0.066, 0.706
	p-value			0.1042

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	74	48	
	Adjusted mean	-5.18	-12.40	
	Standard error	2.309	2.988	
	95% CI	-9.748, -0.603	-18.315, -6.493	
	Estimated difference			7.23
	95% CI for difference			-0.250, 14.707
	p-value			0.0580
	SMD (Hedges g)			0.36
	95% CI for SMD			-0.010, 0.722
	p-value			0.0568

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	13	
	Adjusted mean	-11.03	-8.70	
	Standard error	3.832	6.194	
	95% CI	-18.814, -3.244	-21.203, 3.811	
	Estimated difference			-2.33
	95% CI for difference			-17.071, 12.404
	p-value			0.7505
	SMD (Hedges g)			-0.11
	95% CI for SMD			-0.773, 0.552
	p-value			0.7437
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	55	42	
	Adjusted mean	-4.54	-15.36	
	Standard error	2.517	2.980	
	95% CI	-9.540, 0.462	-21.270, -9.443	
	Estimated difference			10.82
	95% CI for difference			3.061, 18.574
	p-value			0.0068
	SMD (Hedges g)			0.57
	95% CI for SMD			0.157, 0.976
	p-value			0.0068

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	60	35	
	Adjusted mean	-8.75	-16.44	
	Standard error	2.371	3.240	
	95% CI	-13.467, -4.041	-22.871, -10.007	
	Estimated difference			7.68
	95% CI for difference			-0.292, 15.662
	p-value			0.0588
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			-0.013, 0.829
	p-value			0.0573
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	21	
	Adjusted mean	-2.38	-9.50	
	Standard error	4.135	4.911	
	95% CI	-10.726, 5.970	-19.373, 0.369	
	Estimated difference			7.12
	95% CI for difference			-5.932, 20.179
	p-value			0.2777
	SMD (Hedges g)			0.33
	95% CI for SMD			-0.259, 0.910
	p-value			0.2753

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	6.15	-18.34	
	Standard error	5.336	11.633	
	95% CI	-4.866, 17.158	-42.726, 6.046	
	Estimated difference			24.49
	95% CI for difference			-2.329, 51.302
	p-value			0.0714
	SMD (Hedges g)			0.83
	95% CI for SMD			0.039, 1.623
	p-value			0.0397
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-6.42	-14.37	
	Standard error	2.710	3.159	
	95% CI	-11.810, -1.021	-20.655, -8.093	
	Estimated difference			7.96
	95% CI for difference			-0.350, 16.268
	p-value			0.0602
	SMD (Hedges g)			0.42
	95% CI for SMD			-0.018, 0.864
	p-value			0.0601

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.16 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-21.09	-16.53	
	Standard error	5.785	14.566	
	95% CI	-33.510, -8.662	-46.973, 13.911	
	Estimated difference			-4.56
	95% CI for difference			-35.548, 26.437
	p-value			0.7615
	SMD (Hedges g)			-0.13
	95% CI for SMD			-0.891, 0.628
	p-value			0.7345

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdp 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	26	
	Adjusted mean	-4.18	-14.13	
	Standard error	2.831	4.094	
	95% CI	-9.825, 1.474	-22.279, -5.971	
	Estimated difference			9.95
	95% CI for difference			0.025, 19.874
	p-value			0.0494
	SMD (Hedges g)			0.48
	95% CI for SMD			0.004, 0.965
	p-value			0.0480
Sex: Female	n	37	29	
	Adjusted mean	-4.15	-10.78	
	Standard error	3.580	4.228	
	95% CI	-11.315, 3.007	-19.227, -2.340	
	Estimated difference			6.63
	95% CI for difference			-4.580, 17.838
	p-value			0.2417
	SMD (Hedges g)			0.29
	95% CI for SMD			-0.194, 0.784
	p-value			0.2370

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	60	45	
	Adjusted mean	-7.77	-11.27	
	Standard error	2.559	3.057	
	95% CI	-12.850, -2.691	-17.329, -5.206	
	Estimated difference			3.50
	95% CI for difference			-4.432, 11.426
	p-value			0.3838
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.215, 0.560
	p-value			0.3825
Age group: >=65 years	n	27	10	
	Adjusted mean	3.83	-17.32	
	Standard error	4.355	7.746	
	95% CI	-5.075, 12.730	-33.095, -1.544	
	Estimated difference			21.15
	95% CI for difference			2.988, 39.306
	p-value			0.0239
	SMD (Hedges g)			0.89
	95% CI for SMD			0.138, 1.652
	p-value			0.0205

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	79	52	
	Adjusted mean	-3.95	-12.59	
	Standard error	2.340	2.994	
	95% CI	-8.584, 0.681	-18.517, -6.672	
	Estimated difference			8.64
	95% CI for difference			1.106, 16.180
	p-value			0.0249
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			0.053, 0.761
	p-value			0.0241
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	58	37	
	Adjusted mean	-1.80	-11.03	
	Standard error	2.615	3.403	
	95% CI	-7.004, 3.397	-17.786, -4.269	
	Estimated difference			9.22
	95% CI for difference			0.668, 17.779
	p-value			0.0349
	SMD (Hedges g)			0.45
	95% CI for SMD			0.035, 0.870
	p-value			0.0337
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	29	18	
	Adjusted mean	-8.60	-13.93	
	Standard error	3.978	5.248	
	95% CI	-16.630, -0.576	-24.496, -3.358	
	Estimated difference			5.32
	95% CI for difference			-7.969, 18.617
	p-value			0.4240
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.350, 0.831
	p-value			0.4241

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	43	30	
	Adjusted mean	-7.43	-13.81	
	Standard error	3.432	4.353	
	95% CI	-14.284, -0.582	-22.484, -5.134	
	Estimated difference			6.38
	95% CI for difference			-5.077, 17.830
	p-value			0.2707
	SMD (Hedges g)			0.27
	95% CI for SMD			-0.195, 0.742
	p-value			0.2524
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	44	25	
	Adjusted mean	-0.48	-13.14	
	Standard error	2.913	4.057	
	95% CI	-6.301, 5.349	-21.239, -5.033	
	Estimated difference			12.66
	95% CI for difference			2.509, 22.811
	p-value			0.0153
	SMD (Hedges g)			0.64
	95% CI for SMD			0.133, 1.139
	p-value			0.0132

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	76	44	
	Adjusted mean	-4.53	-12.31	
	Standard error	2.500	3.409	
	95% CI	-9.486, 0.422	-19.054, -5.557	
	Estimated difference			7.77
	95% CI for difference			-0.639, 16.186
	p-value			0.0698
	SMD (Hedges g)			0.35
	95% CI for SMD			-0.024, 0.724
	p-value			0.0669
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	11	11	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	70	41	
	Adjusted mean	-5.17	-10.98	
	Standard error	2.579	3.485	
	95% CI	-10.285, -0.054	-17.884, -4.073	
	Estimated difference			5.81
	95% CI for difference			-2.808, 14.427
	p-value			0.1843
	SMD (Hedges g)			0.26
	95% CI for SMD			-0.123, 0.651
	p-value			0.1812

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	11	6	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Disease at baseline: Measurable	n	75	47	
	Adjusted mean	-3.62	-12.40	
	Standard error	2.404	3.149	
	95% CI	-8.382, 1.146	-18.633, -6.166	
	Estimated difference			8.78
	95% CI for difference			0.910, 16.653
	p-value			0.0291
	SMD (Hedges g)			0.41
	95% CI for SMD			0.045, 0.782
	p-value			0.0279

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	13	
	Adjusted mean	-12.40	-9.72	
	Standard error	4.200	6.797	
	95% CI	-20.927, -3.883	-23.410, 3.960	
	Estimated difference			-2.68
	95% CI for difference			-18.799, 13.440
	p-value			0.7390
	SMD (Hedges g)			-0.12
	95% CI for SMD			-0.778, 0.547
	p-value			0.7321
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	56	41	
	Adjusted mean	-0.34	-11.69	
	Standard error	2.749	3.275	
	95% CI	-5.802, 5.129	-18.200, -5.189	
	Estimated difference			11.36
	95% CI for difference			2.840, 19.876
	p-value			0.0095
	SMD (Hedges g)			0.54
	95% CI for SMD			0.133, 0.954
	p-value			0.0095

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	61	35	
	Adjusted mean	-2.72	-11.85	
	Standard error	2.473	3.350	
	95% CI	-7.632, 2.200	-18.502, -5.193	
	Estimated difference			9.13
	95% CI for difference			0.849, 17.414
	p-value			0.0311
	SMD (Hedges g)			0.46
	95% CI for SMD			0.044, 0.886
	p-value			0.0305
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	25	20	
	Adjusted mean	-7.26	-15.70	
	Standard error	4.168	5.059	
	95% CI	-15.723, 1.203	-25.931, -5.470	
	Estimated difference			8.44
	95% CI for difference			-4.915, 21.797
	p-value			0.2084
	SMD (Hedges g)			0.38
	95% CI for SMD			-0.211, 0.977
	p-value			0.2060

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	20	10	
	Adjusted mean	-5.70	-12.17	
	Standard error	5.814	8.975	
	95% CI	-17.648, 6.252	-30.503, 6.159	
	Estimated difference			6.47
	95% CI for difference			-15.439, 28.386
	p-value			0.5502
	SMD (Hedges g)			0.24
	95% CI for SMD			-0.527, 0.997
	p-value			0.5452
Region: Europe	n	47	35	
	Adjusted mean	-2.59	-10.90	
	Standard error	2.779	3.295	
	95% CI	-8.135, 2.962	-17.475, -4.330	
	Estimated difference			8.32
	95% CI for difference			-0.310, 16.942
	p-value			0.0586
	SMD (Hedges g)			0.43
	95% CI for SMD			-0.015, 0.871
	p-value			0.0581

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.5.17 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	10	
	Adjusted mean	-6.50	-20.50	
	Standard error	4.452	7.825	
	95% CI	-15.695, 2.695	-36.435, -4.563	
	Estimated difference			14.00
	95% CI for difference			-4.439, 32.437
	p-value			0.1315
	SMD (Hedges g)			0.63
	95% CI for SMD			-0.147, 1.409
	p-value			0.1119

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprdq 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Olaparib 300 mg bid (N=89)	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain	Sex: Male	50	14.0	13.83	0	0.0	8.3	25.0	50
		Sex: Female	37	16.7	17.79	0	0.0	16.7	25.0	67
		Age group: <65 years	60	15.3	15.36	0	0.0	12.5	25.0	58
		Age group: >=65 years	27	14.8	16.40	0	0.0	8.3	25.0	67
		Race group: White	79	14.8	15.44	0	0.0	8.3	25.0	67
		Race group: Other	8	18.8	17.68	0	8.3	16.7	20.8	58
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	15.5	14.17	0	0.0	16.7	25.0	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	14.4	18.35	0	0.0	8.3	16.7	58
		Best response on first-line treatment: SD	43	17.1	15.21	0	8.3	16.7	25.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	13.3	15.90	0	0.0	8.3	25.0	58
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	14.9	15.53	0	0.0	8.3	25.0	67
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	16.7	16.67	0	0.0	16.7	25.0	50
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	25.6	20.01	0	8.3	20.8	41.7	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	13.3	14.07	0	0.0	8.3	25.0	58
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	9.8	17.41	0	0.0	0.0	16.7	58
		Disease at baseline: Measurable	75	15.7	15.25	0	0.0	16.7	25.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	15.7	12.94	0	8.3	16.7	25.0	42
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	15.5	17.07	0	0.0	12.5	25.0	67
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	15.8	15.34	0	0.0	16.7	25.0	58
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	12.7	16.16	0	0.0	8.3	16.7	67
		Region: North America	20	8.3	12.09	0	0.0	4.2	8.3	42

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Olaparib 300 mg bid (N=89)	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain	Region: Europe	47	14.5	15.49	0	0.0	8.3	25.0	58
		Region: Rest of World	20	23.3	15.90	0	16.7	20.8	25.0	67
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms	Sex: Male	50	14.0	21.92	0	0.0	0.0	16.7	100
		Sex: Female	37	35.6	37.30	0	0.0	16.7	66.7	100
		Age group: <65 years	60	20.3	29.61	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	29.6	34.07	0	0.0	16.7	50.0	100
		Race group: White	79	22.6	31.13	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	29.2	33.03	0	8.3	16.7	41.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	26.7	33.18	0	0.0	16.7	50.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	16.1	25.77	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	27.9	31.65	0	0.0	16.7	50.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	18.6	30.33	0	0.0	0.0	25.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	22.6	31.12	0	0.0	8.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	27.3	32.72	0	0.0	16.7	50.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	40.5	40.68	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	20.0	28.60	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	21.2	31.70	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Measurable	75	23.8	31.38	0	0.0	16.7	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	30.9	34.19	0	0.0	16.7	50.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	20.2	30.27	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms	ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	21.6	29.40	0	0.0	16.7	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	26.7	36.00	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	20	19.2	32.12	0	0.0	0.0	16.7	100
		Region: Europe	47	21.6	32.21	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	30.8	27.72	0	0.0	33.3	50.0	100
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms	Sex: Male	50	6.7	10.65	0	0.0	0.0	16.7	33
		Sex: Female	37	6.8	16.41	0	0.0	0.0	0.0	83
		Age group: <65 years	60	5.8	10.55	0	0.0	0.0	16.7	50
		Age group: >=65 years	27	8.6	18.12	0	0.0	0.0	16.7	83
		Race group: White	79	6.5	13.72	0	0.0	0.0	16.7	83
		Race group: Other	8	8.3	8.91	0	0.0	8.3	16.7	17
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	7.5	14.37	0	0.0	0.0	16.7	83
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	5.2	11.00	0	0.0	0.0	0.0	50
		Best response on first-line treatment: SD	43	7.0	15.10	0	0.0	0.0	16.7	83
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	6.4	11.49	0	0.0	0.0	16.7	50
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	6.1	13.29	0	0.0	0.0	16.7	83
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	10.6	13.48	0	0.0	0.0	16.7	33
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	15.5	23.99	0	0.0	0.0	33.3	83
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	4.8	9.47	0	0.0	0.0	0.0	50
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	1.5	5.03	0	0.0	0.0	0.0	17

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms	Disease at baseline: Measurable	75	7.6	14.05	0	0.0	0.0	16.7	83
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	8.6	11.67	0	0.0	0.0	16.7	33
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	5.7	14.31	0	0.0	0.0	0.0	83
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	6.3	11.04	0	0.0	0.0	16.7	50
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	8.0	18.08	0	0.0	0.0	16.7	83
		Region: North America	20	4.2	7.40	0	0.0	0.0	8.3	17
		Region: Europe	47	5.3	11.05	0	0.0	0.0	0.0	50
		Region: Rest of World	20	12.5	20.14	0	0.0	0.0	16.7	83
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit	Sex: Male	50	18.7	24.66	0	0.0	0.0	33.3	83
		Sex: Female	37	27.5	27.84	0	0.0	16.7	33.3	100
		Age group: <65 years	60	21.9	26.48	0	0.0	16.7	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	23.5	26.25	0	0.0	16.7	33.3	83
		Race group: White	79	22.8	27.11	0	0.0	16.7	33.3	100
		Race group: Other	8	18.8	16.52	0	0.0	25.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	23.9	28.29	0	0.0	16.7	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	19.5	21.85	0	0.0	16.7	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	43	27.5	28.84	0	0.0	16.7	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	17.4	22.72	0	0.0	0.0	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	22.4	26.60	0	0.0	16.7	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	22.7	25.03	0	0.0	16.7	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit	Type of previous chemotherapy: Doublets	14	26.2	28.28	0	0.0	16.7	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	21.2	25.84	0	0.0	16.7	33.3	83
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	24.2	29.22	0	0.0	16.7	33.3	83
		Disease at baseline: Measurable	75	22.0	26.16	0	0.0	16.7	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	23.5	26.25	0	0.0	16.7	33.3	83
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	23.2	26.91	0	0.0	16.7	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	23.5	27.62	0	0.0	16.7	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	18.0	21.47	0	0.0	16.7	33.3	67
		Region: North America	20	26.7	28.30	0	0.0	16.7	50.0	83
		Region: Europe	47	20.6	26.74	0	0.0	16.7	33.3	100
		Region: Rest of World	20	22.5	23.74	0	0.0	16.7	33.3	67
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image	Sex: Male	50	15.3	16.44	0	0.0	16.7	33.3	50
		Sex: Female	37	45.5	32.55	0	16.7	33.3	66.7	100
		Age group: <65 years	60	26.7	27.99	0	0.0	16.7	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	31.5	30.43	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	79	24.9	26.80	0	0.0	16.7	33.3	100
		Race group: Other	8	60.4	28.08	33	33.3	58.3	83.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	27.9	27.82	0	0.0	25.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	28.7	30.83	0	0.0	16.7	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	32.2	31.37	0	0.0	33.3	50.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	24.2	25.53	0	0.0	16.7	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image	Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	28.3	28.16	0	0.0	25.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	27.3	33.56	0	0.0	16.7	50.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	32.1	30.29	0	0.0	33.3	50.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	27.1	28.54	0	0.0	16.7	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	36.4	33.18	0	0.0	33.3	50.0	100
		Disease at baseline: Measurable	75	27.3	28.03	0	0.0	16.7	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	27.8	30.31	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	28.9	28.51	0	0.0	16.7	50.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	24.6	25.57	0	0.0	16.7	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	36.7	34.69	0	16.7	33.3	50.0	100
		Region: North America	20	35.0	33.29	0	8.3	33.3	41.7	100
		Region: Europe	47	25.9	26.19	0	0.0	16.7	33.3	100
		Region: Rest of World	20	26.7	29.81	0	0.0	16.7	41.7	100
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care	Sex: Male	50	74.7	34.21	0	66.7	91.7	100.0	100
		Sex: Female	37	78.8	24.42	0	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: <65 years	60	76.9	29.29	0	66.7	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	27	75.3	33.13	0	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: White	79	77.4	30.20	0	66.7	83.3	100.0	100
		Race group: Other	8	66.7	32.12	0	58.3	66.7	91.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	78.2	30.46	0	66.7	83.3	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care	Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	73.0	30.35	0	50.0	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	75.2	28.95	0	66.7	83.3	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	77.7	31.94	0	66.7	100.0	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	74.8	31.45	0	66.7	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	87.9	18.40	50	66.7	100.0	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	90.5	12.60	67	83.3	100.0	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	73.8	32.42	0	66.7	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	54.5	35.82	0	16.7	66.7	83.3	100
		Disease at baseline: Measurable	75	79.8	28.51	0	66.7	100.0	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	73.5	30.40	0	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	76.8	31.09	0	66.7	91.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	77.0	28.25	0	66.7	83.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	77.3	33.98	0	66.7	100.0	100.0	100
		Region: North America	20	85.8	27.19	0	75.0	100.0	100.0	100
		Region: Europe	47	74.5	32.39	0	66.7	83.3	100.0	100
		Region: Rest of World	20	71.7	27.63	0	66.7	66.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality	Sex: Male	50	75.7	23.86	17	66.7	83.3	100.0	100
		Sex: Female	30	48.9	42.65	0	0.0	33.3	100.0	100
		Age group: <65 years	57	67.5	33.98	0	33.3	83.3	100.0	100
		Age group: >=65 years	23	60.9	36.10	0	33.3	66.7	100.0	100
		Race group: White	72	64.4	34.07	0	33.3	66.7	100.0	100
		Race group: Other	8	77.1	38.77	0	58.3	100.0	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	55	67.0	33.87	0	33.3	66.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	25	62.7	36.41	0	33.3	66.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	39	59.4	35.21	0	33.3	66.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	41	71.5	33.18	0	50.0	83.3	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	69	63.3	35.77	0	33.3	66.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	80.3	20.84	33	66.7	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	61.9	36.06	0	33.3	66.7	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	63	65.1	34.61	0	33.3	66.7	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	10	51.7	44.76	0	0.0	41.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	69	68.1	32.68	0	50.0	66.7	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	25	74.7	28.92	0	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	51	61.1	35.85	0	33.3	66.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	58	64.9	36.37	0	33.3	75.0	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	67.5	30.49	0	50.0	66.7	100.0	100
		Region: North America	18	58.3	38.45	0	16.7	66.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality	Region: Europe	44	63.3	34.02	0	33.3	66.7	100.0	100
		Region: Rest of World	18	78.7	29.60	0	66.7	91.7	100.0	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating	Sex: Male	50	15.3	21.52	0	0.0	0.0	33.3	67
		Sex: Female	37	25.2	30.84	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	60	20.0	25.45	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	18.5	28.24	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: White	79	19.4	26.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	20.8	24.80	0	0.0	16.7	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	16.7	23.57	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	25.3	30.41	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	20.9	25.22	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	18.2	27.33	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	20.2	27.26	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	15.2	17.41	0	0.0	0.0	33.3	33
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	28.6	31.64	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	18.1	25.18	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	18.2	22.92	0	0.0	0.0	33.3	67
		Disease at baseline: Measurable	75	19.6	26.90	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	19.8	24.91	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	20.2	27.47	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating	ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	19.1	26.15	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	18.7	25.60	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	20	15.0	22.88	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Europe	47	18.4	25.83	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	26.7	29.81	0	0.0	33.3	33.3	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste	Sex: Male	50	26.0	32.50	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	36	38.0	39.16	0	0.0	33.3	66.7	100
		Age group: <65 years	60	27.8	33.71	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	26	38.5	39.66	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: White	78	32.5	36.82	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: Other	8	16.7	17.82	0	0.0	16.7	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	31.0	34.99	0	0.0	33.3	66.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	31.0	37.72	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	31.7	36.03	0	0.0	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	30.3	35.81	0	0.0	33.3	50.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	75	30.7	35.41	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	33.3	39.44	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	50.0	42.87	0	0.0	33.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	69	28.0	33.64	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	21.2	26.97	0	0.0	0.0	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste	Disease at baseline: Measurable	74	32.9	36.80	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	26	35.9	37.62	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	29.2	35.43	0	0.0	16.7	50.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	26.8	33.79	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	38.9	37.64	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: North America	19	31.6	37.64	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: Europe	47	25.5	33.49	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	43.3	37.62	0	0.0	33.3	66.7	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion	Sex: Male	50	19.3	26.16	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	37	21.6	30.65	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	60	20.6	27.51	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	19.8	29.61	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: White	79	21.1	28.83	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	12.5	17.25	0	0.0	0.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	22.4	28.19	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	16.1	27.63	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	28.7	30.50	0	0.0	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	12.1	22.84	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	19.7	28.38	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	24.2	26.21	0	0.0	33.3	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion	Type of previous chemotherapy: Doublets	14	33.3	32.03	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	18.1	27.03	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	21.2	34.23	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Measurable	75	20.0	27.40	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	21.0	26.39	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	20.8	29.52	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	18.0	26.23	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	24.0	31.21	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	20	11.7	19.57	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Europe	47	22.7	29.58	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	23.3	30.78	0	0.0	0.0	33.3	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence	Sex: Male	50	26.7	27.77	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	37	29.7	32.19	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	60	26.7	28.65	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	30.9	31.93	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: White	79	29.5	30.19	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: Other	8	12.5	17.25	0	0.0	0.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	30.5	32.01	0	0.0	33.3	66.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	23.0	23.74	0	0.0	33.3	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	43	33.3	30.86	0	0.0	33.3	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence	Best response on first-line treatment: PR/CR	44	22.7	27.63	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	27.6	30.01	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	30.3	27.71	0	0.0	33.3	66.7	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	38.1	34.24	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	25.7	28.47	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	27.3	29.13	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Measurable	75	28.4	29.86	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	28.4	30.25	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	29.2	29.86	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	28.4	30.33	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	26.7	28.87	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: North America	20	25.0	30.35	0	0.0	16.7	33.3	100
		Region: Europe	47	30.5	29.35	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: Rest of World	20	25.0	30.35	0	0.0	16.7	33.3	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss	Sex: Male	50	14.0	23.42	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	36	28.7	37.50	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	59	17.5	31.17	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	25.9	29.72	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	78	18.4	28.75	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	8	37.5	45.21	0	0.0	16.7	83.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	20.1	29.91	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss	Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	28	20.2	33.13	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	20.9	32.55	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	43	19.4	29.31	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	75	19.6	29.56	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	24.2	39.70	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	26.2	37.39	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	69	19.3	29.93	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	10	30.0	36.68	0	0.0	16.7	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	75	19.1	30.10	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	27.2	34.64	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	55	17.0	29.31	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	60	15.6	28.43	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	32.0	33.99	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: North America	20	16.7	31.53	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	46	19.6	30.29	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	20	25.0	32.22	0	0.0	0.0	50.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs	Sex: Male	50	24.7	29.21	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	37	30.6	27.64	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	60	27.8	27.56	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	25.9	31.12	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	79	26.6	28.43	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	8	33.3	30.86	0	16.7	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	28.2	31.10	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	25.3	22.98	0	0.0	33.3	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	43	29.5	24.35	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	25.0	32.25	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	26.8	28.29	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	30.3	31.46	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	38.1	34.24	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	25.2	27.47	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	39.4	35.96	0	0.0	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	75	25.3	27.31	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	37.0	31.12	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	23.8	26.75	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	25.1	29.60	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	32.0	26.32	0	0.0	33.3	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs	Region: North America	20	20.0	29.42	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	47	26.2	28.60	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Rest of World	20	36.7	26.27	0	33.3	33.3	50.0	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth	Sex: Male	50	23.3	25.42	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	37	31.5	36.81	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	60	24.4	29.98	0	0.0	16.7	33.3	100
		Age group: >=65 years	27	32.1	32.66	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	79	26.6	31.75	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	8	29.2	21.36	0	16.7	33.3	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	27.0	28.24	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	26.4	36.05	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	26.4	29.60	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	27.3	32.37	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	27.2	31.60	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	24.2	26.21	0	0.0	33.3	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	38.1	36.65	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	25.2	29.73	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	18.2	22.92	0	0.0	0.0	33.3	67
		Disease at baseline: Measurable	75	28.0	31.97	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	30.9	33.24	0	0.0	33.3	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth	gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	25.6	30.48	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	24.6	30.97	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	33.3	30.43	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: North America	20	18.3	31.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	47	26.2	30.25	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Rest of World	20	36.7	30.40	0	0.0	33.3	66.7	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects	Sex: Male	50	31.3	27.28	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	36	38.0	33.00	0	0.0	33.3	66.7	100
		Age group: <65 years	59	37.9	30.61	0	0.0	33.3	66.7	100
		Age group: >=65 years	27	25.9	26.69	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	78	32.1	28.65	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	8	54.2	35.36	0	33.3	50.0	83.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	33.3	29.94	0	0.0	33.3	66.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	28	35.7	29.99	0	0.0	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	38.0	33.00	0	0.0	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	43	30.2	26.04	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	75	34.2	30.99	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	33.3	21.08	0	33.3	33.3	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	38.1	28.81	0	33.3	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	69	33.3	30.78	0	0.0	33.3	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects	Disease at baseline: Non-measurable or NED	10	46.7	39.13	0	0.0	50.0	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	75	32.4	28.46	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	38.3	34.22	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	55	30.9	27.86	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	60	33.3	27.45	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	37.3	35.12	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: North America	20	35.0	33.29	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: Europe	46	33.3	25.34	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Rest of World	20	35.0	36.63	0	0.0	33.3	66.7	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries	Sex: Male	50	46.7	36.89	0	0.0	33.3	66.7	100
		Sex: Female	36	66.7	32.85	0	33.3	66.7	100.0	100
		Age group: <65 years	59	55.9	38.38	0	33.3	66.7	100.0	100
		Age group: >=65 years	27	53.1	32.37	0	33.3	33.3	66.7	100
		Race group: White	78	53.4	36.17	0	33.3	50.0	100.0	100
		Race group: Other	8	70.8	37.53	0	50.0	83.3	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	54.6	36.78	0	33.3	66.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	28	56.0	36.35	0	33.3	50.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	43	55.8	36.89	0	33.3	66.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	43	54.3	36.39	0	33.3	66.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	75	55.1	37.37	0	33.3	66.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries	Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	54.5	30.81	33	33.3	33.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	64.3	30.56	33	33.3	66.7	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	69	54.1	37.96	0	33.3	66.7	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	69.7	34.82	0	33.3	66.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	74	53.6	36.10	0	33.3	50.0	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	54.3	35.98	0	33.3	66.7	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	55	53.9	37.12	0	33.3	33.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	60	53.3	36.41	0	33.3	50.0	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	58.7	37.61	0	33.3	66.7	100.0	100
		Region: North America	20	46.7	41.04	0	0.0	33.3	100.0	100
		Region: Europe	46	55.1	35.98	0	33.3	50.0	100.0	100
		Region: Rest of World	20	63.3	32.26	0	33.3	66.7	100.0	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities	Sex: Male	50	28.0	32.55	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	37	39.6	36.72	0	0.0	33.3	66.7	100
		Age group: <65 years	60	33.3	35.79	0	0.0	33.3	66.7	100
		Age group: >=65 years	27	32.1	32.66	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: White	79	33.8	34.79	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: Other	8	25.0	34.50	0	0.0	16.7	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	58	32.8	32.74	0	0.0	33.3	66.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	33.3	38.83	0	0.0	33.3	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities	Best response on first-line treatment: SD	43	45.7	37.81	0	0.0	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	44	20.5	26.13	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	76	35.1	34.81	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	18.2	31.14	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	40.5	39.61	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	70	32.9	33.81	0	0.0	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	11	30.3	34.82	0	0.0	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	75	33.3	35.09	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	42.0	38.78	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	56	29.8	32.83	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	61	29.5	32.83	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	40.0	38.49	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: North America	20	40.0	39.88	0	0.0	33.3	83.3	100
		Region: Europe	47	30.5	30.95	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: Rest of World	20	31.7	38.20	0	0.0	16.7	66.7	100
Placebo bid (N=58)	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain	Sex: Male	28	12.8	14.07	0	0.0	8.3	20.8	50
		Sex: Female	29	12.6	12.12	0	0.0	8.3	16.7	42
		Age group: <65 years	46	12.1	12.26	0	0.0	8.3	16.7	42
		Age group: >=65 years	11	15.2	16.17	0	8.3	8.3	16.7	50
		Race group: White	54	12.5	13.23	0	0.0	8.3	16.7	50
		Race group: Other	3	16.7	8.33	8	8.3	16.7	25.0	25

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Placebo bid (N=58)	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Pancreatic pain	Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	11.8	13.09	0	0.0	8.3	16.7	42
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	14.5	12.98	0	8.3	8.3	25.0	50
		Best response on first-line treatment: SD	30	13.3	14.28	0	0.0	8.3	16.7	50
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	12.0	11.63	0	0.0	8.3	16.7	42
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	12.1	12.87	0	0.0	8.3	16.7	42
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	15.2	13.85	0	8.3	16.7	16.7	50
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	15.7	16.37	0	8.3	8.3	16.7	50
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	12.0	12.77	0	0.0	8.3	16.7	42
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	11.1	8.61	0	8.3	8.3	16.7	25
		Disease at baseline: Measurable	49	12.9	13.72	0	0.0	8.3	16.7	50
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	20.2	15.92	0	8.3	20.8	33.3	50
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	10.5	11.05	0	0.0	8.3	16.7	42
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	11.6	12.32	0	0.0	8.3	16.7	50
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	14.7	14.17	0	8.3	8.3	16.7	42
		Region: North America	10	11.7	12.55	0	0.0	8.3	16.7	42
		Region: Europe	37	12.2	13.69	0	0.0	8.3	16.7	50
		Region: Rest of World	10	15.8	11.42	0	8.3	16.7	25.0	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms	Sex: Male	28	14.9	23.72	0	0.0	0.0	25.0	100
		Sex: Female	29	14.9	22.42	0	0.0	0.0	16.7	67
		Age group: <65 years	46	16.7	24.34	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	7.6	13.67	0	0.0	0.0	16.7	33
		Race group: White	54	15.7	23.22	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	15.8	23.55	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	13.2	21.93	0	0.0	0.0	16.7	67
		Best response on first-line treatment: SD	30	10.0	22.57	0	0.0	0.0	16.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	20.4	22.33	0	0.0	16.7	33.3	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	15.6	23.93	0	0.0	0.0	16.7	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	12.1	18.40	0	0.0	0.0	33.3	50
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	11.1	16.67	0	0.0	0.0	33.3	33
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	17.1	24.80	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	25.0	32.91	0	0.0	8.3	66.7	67
		Disease at baseline: Measurable	49	12.2	20.35	0	0.0	0.0	16.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	27.4	31.08	0	0.0	16.7	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	10.7	18.34	0	0.0	0.0	16.7	67
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	15.3	24.03	0	0.0	0.0	25.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	14.3	21.27	0	0.0	0.0	16.7	67
		Region: North America	10	11.7	22.29	0	0.0	0.0	16.7	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Digestive symptoms	Region: Europe	37	14.9	23.50	0	0.0	0.0	16.7	100
		Region: Rest of World	10	18.3	22.84	0	0.0	8.3	33.3	67
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms	Sex: Male	28	6.5	15.93	0	0.0	0.0	0.0	67
		Sex: Female	29	4.0	7.26	0	0.0	0.0	0.0	17
		Age group: <65 years	46	4.7	11.47	0	0.0	0.0	0.0	67
		Age group: >=65 years	11	7.6	15.57	0	0.0	0.0	16.7	50
		Race group: White	54	5.6	12.54	0	0.0	0.0	0.0	67
		Race group: Other	3	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	5.3	10.33	0	0.0	0.0	16.7	50
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	5.3	15.77	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: SD	30	2.2	5.76	0	0.0	0.0	0.0	17
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	8.6	16.26	0	0.0	0.0	16.7	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	4.0	9.42	0	0.0	0.0	0.0	50
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	10.6	20.10	0	0.0	0.0	16.7	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	11.1	22.05	0	0.0	0.0	16.7	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	4.3	9.69	0	0.0	0.0	0.0	50
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	5.6	8.61	0	0.0	0.0	16.7	17
		Disease at baseline: Measurable	49	4.8	12.73	0	0.0	0.0	0.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	4.8	7.81	0	0.0	0.0	16.7	17
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	5.6	13.61	0	0.0	0.0	0.0	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Hepatic symptoms	ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	4.2	12.20	0	0.0	0.0	0.0	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	7.1	12.44	0	0.0	0.0	16.7	50
		Region: North America	10	6.7	21.08	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: Europe	37	5.0	10.29	0	0.0	0.0	0.0	50
		Region: Rest of World	10	5.0	8.05	0	0.0	0.0	16.7	17
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit	Sex: Male	28	17.3	19.50	0	0.0	16.7	33.3	67
		Sex: Female	29	24.7	31.38	0	0.0	0.0	50.0	100
		Age group: <65 years	46	22.8	28.19	0	0.0	0.0	50.0	100
		Age group: >=65 years	11	13.6	14.56	0	0.0	16.7	33.3	33
		Race group: White	54	20.4	26.04	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	33.3	33.33	0	0.0	33.3	66.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	21.9	26.59	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	19.3	26.21	0	0.0	16.7	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	17.2	24.95	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	25.3	27.49	0	0.0	16.7	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	24.6	27.61	0	0.0	16.7	50.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	6.1	11.24	0	0.0	0.0	16.7	33
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	16.7	14.43	0	0.0	16.7	33.3	33
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	24.4	28.49	0	0.0	16.7	50.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	30.6	42.71	0	0.0	8.3	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Altered bowel habit	Disease at baseline: Measurable	49	19.4	24.38	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	17.9	22.13	0	0.0	8.3	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	22.6	27.75	0	0.0	8.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	20.8	28.56	0	0.0	0.0	41.7	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	21.4	22.45	0	0.0	16.7	33.3	67
		Region: North America	10	28.3	28.38	0	0.0	16.7	66.7	67
		Region: Europe	37	19.4	26.79	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	10	20.0	23.31	0	0.0	16.7	33.3	67
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image	Sex: Male	27	17.3	19.87	0	0.0	0.0	33.3	50
		Sex: Female	29	24.7	23.41	0	0.0	16.7	50.0	83
		Age group: <65 years	45	21.9	22.70	0	0.0	16.7	33.3	83
		Age group: >=65 years	11	18.2	18.94	0	0.0	16.7	33.3	50
		Race group: White	53	20.4	21.59	0	0.0	16.7	33.3	83
		Race group: Other	3	33.3	28.87	0	0.0	50.0	50.0	50
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	19.7	20.08	0	0.0	16.7	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	24.1	25.71	0	0.0	16.7	50.0	83
		Best response on first-line treatment: SD	30	22.2	24.11	0	0.0	16.7	33.3	83
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	19.9	19.45	0	0.0	16.7	33.3	50
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	45	18.9	22.08	0	0.0	16.7	33.3	83
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	30.3	19.46	0	16.7	33.3	50.0	50
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	37.0	16.20	0	33.3	33.3	50.0	50

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Symptom scale: Body image	Type of previous chemotherapy: Triplets	42	17.9	21.90	0	0.0	16.7	33.3	83
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	25.0	34.56	0	0.0	8.3	50.0	83
		Disease at baseline: Measurable	48	20.1	20.62	0	0.0	16.7	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	13	19.2	17.80	0	0.0	16.7	33.3	50
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	21.8	23.42	0	0.0	16.7	50.0	83
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	21.9	22.42	0	0.0	16.7	33.3	83
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	19.8	21.49	0	0.0	16.7	33.3	67
		Region: North America	10	16.7	19.25	0	0.0	16.7	16.7	50
		Region: Europe	36	20.8	23.36	0	0.0	16.7	33.3	83
		Region: Rest of World	10	26.7	19.56	0	0.0	33.3	33.3	50
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care	Sex: Male	27	86.4	19.63	17	66.7	100.0	100.0	100
		Sex: Female	29	74.7	30.41	0	50.0	83.3	100.0	100
		Age group: <65 years	45	81.1	26.01	0	66.7	100.0	100.0	100
		Age group: >=65 years	11	77.3	28.16	17	50.0	83.3	100.0	100
		Race group: White	53	82.4	23.44	0	66.7	100.0	100.0	100
		Race group: Other	3	44.4	50.92	0	0.0	33.3	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	82.5	22.58	17	66.7	91.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	75.9	32.95	0	66.7	91.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	85.6	26.53	0	83.3	100.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	74.4	25.05	0	66.7	83.3	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Satisfaction with health care	Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	45	82.6	24.35	0	66.7	100.0	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	71.2	32.57	0	50.0	83.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	75.9	32.39	17	66.7	100.0	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	42	83.7	22.54	0	66.7	100.0	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	77.8	25.09	50	50.0	83.3	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	48	80.9	27.07	0	66.7	100.0	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	13	85.9	14.98	67	66.7	83.3	100.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	79.8	28.16	0	66.7	100.0	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	80.0	28.53	0	66.7	100.0	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	81.0	22.54	33	66.7	83.3	100.0	100
		Region: North America	10	75.0	36.22	0	50.0	100.0	100.0	100
		Region: Europe	36	85.2	19.01	33	66.7	100.0	100.0	100
		Region: Rest of World	10	68.3	34.65	0	66.7	75.0	100.0	100
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality	Sex: Male	27	60.5	30.01	0	33.3	66.7	83.3	100
		Sex: Female	26	66.7	33.99	0	50.0	66.7	100.0	100
		Age group: <65 years	43	65.5	31.16	0	50.0	66.7	100.0	100
		Age group: >=65 years	10	55.0	35.18	0	33.3	50.0	83.3	100
		Race group: White	50	64.3	31.05	0	33.3	66.7	100.0	100
		Race group: Other	3	50.0	50.00	0	0.0	50.0	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	35	64.3	32.37	0	50.0	66.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Functional scale: Sexuality	Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	62.0	31.73	0	33.3	66.7	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	28	61.3	35.15	0	33.3	66.7	91.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	25	66.0	28.25	0	50.0	66.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	43	63.6	32.38	0	33.3	66.7	100.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	63.3	31.23	17	33.3	58.3	100.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	8	39.6	32.04	0	8.3	41.7	66.7	83
		Type of previous chemotherapy: Triplets	40	67.1	30.54	0	50.0	66.7	100.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	86.1	16.39	67	66.7	91.7	100.0	100
		Disease at baseline: Measurable	45	60.0	32.84	0	33.3	66.7	83.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	63.9	31.65	0	50.0	66.7	83.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	63.4	32.32	0	33.3	66.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	68.6	30.99	0	50.0	66.7	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	18	53.7	32.11	0	33.3	58.3	83.3	100
		Region: North America	9	61.1	28.87	0	66.7	66.7	66.7	100
		Region: Europe	34	66.7	31.52	0	50.0	66.7	100.0	100
		Region: Rest of World	10	55.0	36.89	0	33.3	66.7	83.3	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating	Sex: Male	28	8.3	19.51	0	0.0	0.0	0.0	67
		Sex: Female	29	19.5	27.48	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	46	14.5	25.00	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	12.1	22.47	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	54	13.6	24.67	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Bloating	Race group: Other	3	22.2	19.25	0	0.0	33.3	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	12.3	21.11	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	17.5	30.16	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	10.0	17.83	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	18.5	29.72	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	14.5	25.00	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	12.1	22.47	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	18.5	24.22	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	14.0	25.44	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	27.8	38.97	0	0.0	16.7	33.3	100
		Disease at baseline: Measurable	49	12.9	22.38	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	11.9	24.83	0	0.0	0.0	0.0	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	14.3	24.58	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	16.7	27.02	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	9.5	18.69	0	0.0	0.0	0.0	67
		Region: North America	10	16.7	23.57	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Europe	37	16.2	26.78	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	10	3.3	10.54	0	0.0	0.0	0.0	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste	Sex: Male	28	28.6	32.35	0	0.0	16.7	66.7	100
		Sex: Female	29	19.5	28.89	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	46	26.1	32.14	0	0.0	0.0	66.7	100
		Age group: >=65 years	11	15.2	22.92	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	54	24.7	31.18	0	0.0	0.0	66.7	100
		Race group: Other	3	11.1	19.25	0	0.0	0.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	28.1	31.51	0	0.0	33.3	66.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	15.8	28.04	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: SD	30	15.6	28.68	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	33.3	30.66	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	21.7	30.81	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	33.3	29.81	0	0.0	33.3	66.7	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	18.5	24.22	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	24.8	32.61	0	0.0	0.0	66.7	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	27.8	44.31	0	0.0	0.0	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	49	23.8	29.66	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	23.8	30.46	0	0.0	0.0	66.7	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	24.6	31.29	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	22.2	32.85	0	0.0	0.0	50.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	27.0	27.12	0	0.0	33.3	33.3	67
		Region: North America	10	26.7	37.84	0	0.0	0.0	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Taste	Region: Europe	37	23.4	30.29	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	10	23.3	27.44	0	0.0	16.7	33.3	67
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion	Sex: Male	28	16.7	21.28	0	0.0	0.0	33.3	67
		Sex: Female	29	16.1	24.59	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	46	15.9	24.08	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	18.2	17.41	0	0.0	33.3	33.3	33
		Race group: White	54	16.0	23.11	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	22.2	19.25	0	0.0	33.3	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	15.8	20.12	0	0.0	0.0	33.3	67
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	17.5	28.04	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	10.0	17.83	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	23.5	25.84	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	17.4	23.03	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	12.1	22.47	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	18.5	24.22	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	17.1	23.43	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	27.8	44.31	0	0.0	0.0	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	49	14.3	19.25	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	14.3	17.12	0	0.0	0.0	33.3	33
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	17.5	24.68	0	0.0	0.0	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Indigestion	ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	17.6	24.54	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	14.3	19.92	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: North America	10	26.7	30.63	0	0.0	16.7	66.7	67
		Region: Europe	37	13.5	21.46	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	10	16.7	17.57	0	0.0	16.7	33.3	33
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence	Sex: Male	28	31.0	36.21	0	0.0	16.7	66.7	100
		Sex: Female	29	27.6	26.83	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	46	29.7	33.13	0	0.0	33.3	66.7	100
		Age group: >=65 years	11	27.3	25.03	0	0.0	33.3	33.3	67
		Race group: White	54	29.6	32.16	0	0.0	33.3	66.7	100
		Race group: Other	3	22.2	19.25	0	0.0	33.3	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	27.2	30.86	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	33.3	33.33	0	0.0	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	24.4	28.94	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	34.6	33.95	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	30.4	31.29	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	24.2	33.63	0	0.0	0.0	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	25.9	32.39	0	0.0	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	31.0	32.03	0	0.0	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	38.9	38.97	0	0.0	33.3	66.7	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Flatulence	Disease at baseline: Measurable	49	27.9	30.69	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	38.1	31.64	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	27.0	31.44	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	31.5	34.68	0	0.0	33.3	66.7	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	25.4	25.61	0	0.0	33.3	33.3	67
		Region: North America	10	30.0	33.15	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Europe	37	29.7	32.19	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Rest of World	10	26.7	30.63	0	0.0	16.7	66.7	67
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss	Sex: Male	28	21.4	36.53	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	29	9.2	17.59	0	0.0	0.0	0.0	67
		Age group: <65 years	46	15.9	30.42	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	12.1	22.47	0	0.0	0.0	33.3	67
		Race group: White	54	14.8	29.44	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	22.2	19.25	0	0.0	33.3	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	17.5	30.74	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	10.5	24.98	0	0.0	0.0	0.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	14.4	28.61	0	0.0	0.0	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	16.0	29.77	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	17.4	31.22	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	6.1	13.48	0	0.0	0.0	0.0	33

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weight loss	Type of previous chemotherapy: Doublets	9	14.8	24.22	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	16.3	31.18	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	5.6	13.61	0	0.0	0.0	0.0	33
		Disease at baseline: Measurable	49	13.6	27.15	0	0.0	0.0	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	31.0	40.22	0	0.0	16.7	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	10.3	22.68	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	11.1	25.20	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	22.2	33.88	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	10	0.0	0.00	0	0.0	0.0	0.0	0
		Region: Europe	37	13.5	26.60	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Rest of World	10	36.7	39.91	0	0.0	33.3	66.7	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs	Sex: Male	28	25.0	28.15	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	29	27.6	26.83	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	46	25.4	26.47	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	30.3	31.46	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: White	54	25.9	27.22	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	3	33.3	33.33	0	0.0	33.3	66.7	67
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	25.4	27.33	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	28.1	27.81	0	0.0	33.3	66.7	67
		Best response on first-line treatment: SD	30	18.9	20.87	0	0.0	16.7	33.3	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Weakness arms and legs	Best response on first-line treatment: PR/CR	27	34.6	31.33	0	0.0	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	26.1	28.03	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	27.3	25.03	0	0.0	33.3	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	40.7	32.39	0	33.3	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	24.8	26.32	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	38.9	38.97	0	0.0	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	49	22.4	22.96	0	0.0	33.3	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	23.8	24.21	0	0.0	33.3	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	27.8	28.43	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	22.2	25.20	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	33.3	29.81	0	0.0	33.3	66.7	100
		Region: North America	10	16.7	32.39	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: Europe	37	27.0	24.64	0	0.0	33.3	33.3	67
		Region: Rest of World	10	33.3	31.43	0	0.0	33.3	33.3	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth	Sex: Male	28	15.5	26.42	0	0.0	0.0	33.3	100
		Sex: Female	29	16.1	27.63	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: <65 years	46	15.9	26.05	0	0.0	0.0	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	15.2	31.14	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: White	54	14.8	26.44	0	0.0	0.0	33.3	100
		Race group: Other	3	33.3	33.33	0	0.0	33.3	66.7	67

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Dry mouth	Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	21.1	29.43	0	0.0	0.0	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	19	5.3	16.72	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: SD	30	10.0	19.87	0	0.0	0.0	0.0	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	27	22.2	32.03	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	46	15.9	26.98	0	0.0	0.0	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	15.2	27.34	0	0.0	0.0	33.3	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	29.6	38.89	0	0.0	0.0	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	43	14.7	24.45	0	0.0	0.0	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	16.7	40.82	0	0.0	0.0	0.0	100
		Disease at baseline: Measurable	49	14.3	22.57	0	0.0	0.0	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	14	21.4	24.83	0	0.0	16.7	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	14.3	27.69	0	0.0	0.0	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	36	12.0	25.39	0	0.0	0.0	0.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	22.2	28.54	0	0.0	0.0	33.3	100
		Region: North America	10	16.7	36.00	0	0.0	0.0	0.0	100
		Region: Europe	37	13.5	22.85	0	0.0	0.0	33.3	67
		Region: Rest of World	10	23.3	31.62	0	0.0	16.7	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects	Sex: Male	27	34.6	25.29	0	0.0	33.3	66.7	67
		Sex: Female	29	27.6	26.83	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	45	32.6	26.10	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	11	24.2	26.21	0	0.0	33.3	33.3	67
		Race group: White	53	32.1	26.12	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	3	11.1	19.25	0	0.0	0.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	28.9	25.90	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	35.2	26.75	0	0.0	33.3	66.7	67
		Best response on first-line treatment: SD	30	26.7	26.84	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	35.9	24.81	0	33.3	33.3	66.7	67
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	45	29.6	25.84	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	36.4	27.71	0	0.0	33.3	66.7	67
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	37.0	26.06	0	33.3	33.3	66.7	67
		Type of previous chemotherapy: Triplets	42	31.0	26.94	0	0.0	33.3	33.3	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	22.2	27.22	0	0.0	16.7	33.3	67
		Disease at baseline: Measurable	48	31.2	26.10	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	13	33.3	23.57	0	33.3	33.3	33.3	67
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	30.2	27.36	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	29.5	25.27	0	0.0	33.3	33.3	67
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	33.3	27.89	0	0.0	33.3	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Troubled with side-effects	Region: North America	10	30.0	29.19	0	0.0	33.3	66.7	67
		Region: Europe	36	31.5	26.36	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Rest of World	10	30.0	24.60	0	0.0	33.3	33.3	67
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries	Sex: Male	27	53.1	33.66	0	33.3	66.7	66.7	100
		Sex: Female	29	48.3	31.61	0	33.3	33.3	66.7	100
		Age group: <65 years	45	53.3	34.38	0	33.3	66.7	66.7	100
		Age group: >=65 years	11	39.4	20.10	0	33.3	33.3	66.7	67
		Race group: White	53	49.7	32.44	0	33.3	33.3	66.7	100
		Race group: Other	3	66.7	33.33	33	33.3	66.7	100.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	38	48.2	31.67	0	33.3	33.3	66.7	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	55.6	34.30	0	33.3	50.0	100.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	50.0	30.01	0	33.3	33.3	66.7	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	51.3	35.57	0	33.3	50.0	66.7	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	45	50.4	33.80	0	33.3	33.3	66.7	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	51.5	27.34	0	33.3	66.7	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	66.7	23.57	33	66.7	66.7	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	42	49.2	33.93	0	33.3	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	38.9	38.97	0	0.0	33.3	66.7	100
		Disease at baseline: Measurable	48	50.7	31.50	0	33.3	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	13	59.0	33.76	0	33.3	66.7	100.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Future worries	gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	42	48.4	32.26	0	33.3	33.3	66.7	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	53.3	34.49	0	33.3	33.3	100.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	21	46.0	28.82	0	33.3	33.3	66.7	100
		Region: North America	10	36.7	36.68	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Europe	36	51.9	30.28	0	33.3	50.0	66.7	100
		Region: Rest of World	10	60.0	34.43	0	33.3	66.7	100.0	100
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities	Sex: Male	26	29.5	31.73	0	0.0	33.3	33.3	100
		Sex: Female	29	25.3	26.21	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: <65 years	45	28.1	30.11	0	0.0	33.3	33.3	100
		Age group: >=65 years	10	23.3	22.50	0	0.0	33.3	33.3	67
		Race group: White	52	28.2	29.06	0	0.0	33.3	33.3	100
		Race group: Other	3	11.1	19.25	0	0.0	0.0	33.3	33
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	37	27.0	29.23	0	0.0	33.3	33.3	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	18	27.8	28.58	0	0.0	33.3	33.3	100
		Best response on first-line treatment: SD	30	18.9	25.80	0	0.0	0.0	33.3	67
		Best response on first-line treatment: PR/CR	25	37.3	29.38	0	33.3	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	44	26.5	27.45	0	0.0	33.3	33.3	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	11	30.3	34.82	0	0.0	33.3	66.7	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	37.0	30.93	0	33.3	33.3	33.3	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	41	26.8	29.08	0	0.0	33.3	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.6.6 POLO: Summary of baseline EORTC QLQ-PAN26 symptom and functional scales for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
	EORTC QLQ-PAN26 Single item symptom scale: Planning of activities	Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	27.8	25.09	0	0.0	33.3	33.3	67
		Disease at baseline: Measurable	47	27.0	30.01	0	0.0	33.3	33.3	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	13	33.3	33.33	0	0.0	33.3	66.7	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	41	24.4	26.90	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	35	25.7	29.25	0	0.0	33.3	33.3	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	20	30.0	28.41	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: North America	10	30.0	39.91	0	0.0	0.0	66.7	100
		Region: Europe	35	25.7	25.67	0	0.0	33.3	33.3	100
		Region: Rest of World	10	30.0	29.19	0	0.0	33.3	33.3	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprb 17DEC2019:16:13 krgf001

Anhang 4-G15: Subgruppenanalysen: EQ-5D VAS

Anhang 4-G15.1: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.10.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	52 16 (30.8)	NE (NE, NE)	28 10 (35.7)	6.0 (2.9, NE)	0.66	0.30, 1.51	0.3093
Female	37 13 (35.1)	15.7 (5.5, NE)	30 8 (26.7)	17.5 (4.7, NE)	1.33	0.56, 3.38	0.5241
Interaction p-value							0.2438
Age group							
<65 years	61 20 (32.8)	NE (NE, NE)	47 16 (34.0)	17.5 (4.7, NE)	0.89	0.46, 1.75	0.7322
>=65 years	28 9 (32.1)	31.3 (4.8, NE)	11 2 (18.2)	12.2 (2.1,12.2)	1.43	0.36, 9.42	0.6391
Interaction p-value							0.5679
Race group							
White	81 26 (32.1)	31.3 (6.5, NE)	55 17 (30.9)	12.2 (5.7, NE)	0.90	0.49, 1.69	0.7344
Other	8 3 (37.5)	NE (NE, NE)	3 1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.29	0.16, 26.13	0.8238
Interaction p-value							0.7584
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	60 18 (30.0)	31.3 (6.5, NE)	38 12 (31.6)	17.5 (4.7, NE)	0.83	0.40, 1.78	0.6200
>6 months	29 11 (37.9)	15.7 (3.8, NE)	20 6 (30.0)	NE (NE, NE)	1.12	0.42, 3.27	0.8198
Interaction p-value							0.6300
Best response on first-line treatment							
SD	44 14 (31.8)	31.3 (5.5, NE)	30 10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.77	0.34, 1.79	0.5280
PR/CR	45 15 (33.3)	NE (NE, NE)	28 8 (28.6)	12.2 (5.4, NE)	1.13	0.49, 2.80	0.7862
Interaction p-value							0.5235
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	77 22 (28.6)	31.3 (12.0, NE)	47 15 (31.9)	12.2 (5.4, NE)	0.72	0.37, 1.43	0.3470
Gemcit./Cisp. or Other	12 7 (58.3)	3.3 (1.0, NE)	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	3.58	0.98, 16.76	0.0535
Interaction p-value							0.0323*

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3cb 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.10.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=89) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=58) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	6 (40.0)	4.4 (1.0, NE)	9	4 (44.4)	NE (NE, NE)	0.71	0.20, 2.77	0.5954
Triplets	71	21 (29.6)	31.3 (12.0, NE)	44	14 (31.8)	12.2 (5.4, NE)	0.76	0.39, 1.54	0.4375
Interaction p-value									0.9199
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	6	1 (16.7)	17.5 (NE, NE)	1.01	0.10, 21.78	0.9920
Measurable	76	27 (35.5)	15.7 (5.5, NE)	49	17 (34.7)	12.2 (4.7, NE)	0.93	0.51, 1.76	0.8279
Interaction p-value									0.9490
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	12 (42.9)	6.5 (4.4,31.3)	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	1.20	0.41, 4.30	0.7534
BRCA2	57	16 (28.1)	NE (NE, NE)	43	14 (32.6)	12.2 (5.4, NE)	0.78	0.38, 1.63	0.5015
Interaction p-value									0.5248
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	16 (25.4)	31.3 (12.0, NE)	37	13 (35.1)	17.5 (4.7, NE)	0.69	0.33, 1.48	0.3341
(1) Restricted Activity	25	13 (52.0)	6.5 (2.2, NE)	21	5 (23.8)	12.2 (NE, NE)	1.57	0.59, 4.92	0.3819
Interaction p-value									0.1993
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	5.4 (1.7,17.5)	0.50	0.14, 1.95	0.2952
Europe	48	16 (33.3)	NE (NE, NE)	38	12 (31.6)	12.2 (5.7, NE)	1.17	0.56, 2.53	0.6808
Rest of World	21	7 (33.3)	31.3 (1.9, NE)	10	2 (20.0)	4.7 (1.9, NE)	0.93	0.22, 6.38	0.9347
Interaction p-value									0.5378

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3cb 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.10.4.1 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) for Previous chemotherapy=FOLFORINOX variants
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

77	57	43	28	24	21	15	12	10	9	8	6	6	5	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
47	36	20	11	8	7	6	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3fa 18DEC2019:13:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.10.4.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to time to sustained clinically meaningful deterioration in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) for Previous chemotherapy=Gemcit./Cisp. or Other
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

12	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
11	9	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline <10 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpr_v3.sas ttesubpr_v3fb 18DEC2019:13:08 krgf001

Anhang 4-G15.2: Verbesserungsrate

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 6

Table 2.11.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Sex: Male	52	9 (17.3)	28	2 (7.1)	Odds Ratio [a]	2.72 (0.64, 18.76)	0.1874
					Relative Risk [d]	2.42 (0.68, 15.18)	0.1874
					Risk Difference [g]	0.10 (-0.06, 0.24)	0.1874
Sex: Female	37	13 (35.1)	30	7 (23.3)	Odds Ratio [a]	1.78 (0.61, 5.48)	0.2906
					Relative Risk [d]	1.51 (0.71, 3.57)	0.2906
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.10, 0.33)	0.2906
Age group: <65 years	61	17 (27.9)	47	6 (12.8)	Odds Ratio [a]	2.64 (0.99, 7.91)	0.0522
					Relative Risk [d]	2.18 (0.99, 5.66)	0.0522
					Risk Difference [g]	0.15 (-0.00, 0.30)	0.0522
Age group: >=65 years	28	5 (17.9)	11	3 (27.3)	Odds Ratio [a]	0.58 (0.11, 3.33)	0.5208
					Relative Risk [d]	0.65 (0.19, 2.76)	0.5208
					Risk Difference [g]	-0.09 (-0.41, 0.17)	0.5208
Race group: White	81	20 (24.7)	55	9 (16.4)	Odds Ratio [b]	1.63 (0.71, 3.99)	0.2558
					Relative Risk [d]	1.51 (0.77, 3.26)	0.2389
					Risk Difference [g]	0.08 (-0.06, 0.22)	0.2389

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprha 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.11.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Race group: Other	8	2 (25.0)	3	0	Odds Ratio [b]	2.69 (0.15, 413.24)	0.5292
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	60	18 (30.0)	38	7 (18.4)	Odds Ratio [a]	1.90 (0.73, 5.39)	0.1933
					Relative Risk [d]	1.63 (0.79, 3.85)	0.1933
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.06, 0.28)	0.1933
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	29	4 (13.8)	20	2 (10.0)	Odds Ratio [a]	1.44 (0.25, 11.20)	0.6876
					Relative Risk [d]	1.38 (0.30, 9.28)	0.6876
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.17, 0.22)	0.6876
Best response on first-line treatment: SD	44	15 (34.1)	30	4 (13.3)	Odds Ratio [a]	3.36 (1.06, 12.96)	0.0385
					Relative Risk [d]	2.56 (1.05, 8.31)	0.0385
					Risk Difference [g]	0.21 (0.01, 0.39)	0.0385

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprha 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.11.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Best response on first-line treatment: PR/CR	45	7 (15.6)	28	5 (17.9)	Odds Ratio [a]	0.85 (0.24, 3.15)	0.7972
					Relative Risk [d]	0.87 (0.31, 2.70)	0.7972
					Risk Difference [g]	-0.02 (-0.21, 0.15)	0.7972
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	77	20 (26.0)	47	9 (19.1)	Odds Ratio [b]	1.45 (0.62, 3.58)	0.4020
					Relative Risk [d]	1.36 (0.70, 2.90)	0.3790
					Risk Difference [g]	0.07 (-0.09, 0.21)	0.3790
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	11	0	Odds Ratio [b]	5.48 (0.39, 790.27)	0.2268
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	
Type of previous chemotherapy: Doublets	15	3 (20.0)	9	1 (11.1)	Odds Ratio [b]	1.59 (0.21, 18.56)	0.6611
					Relative Risk [d]	1.80 (0.27, 33.42)	0.5622
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.25, 0.37)	0.5622

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprha 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.11.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Type of previous chemotherapy: Triplets	71	19 (26.8)	44	8 (18.2)	Odds Ratio [b]	1.59 (0.66, 4.13)	0.3067
					Relative Risk [d]	1.47 (0.74, 3.30)	0.2854
					Risk Difference [g]	0.09 (-0.07, 0.23)	0.2854
Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	2 (16.7)	6	3 (50.0)	Odds Ratio [a]	0.20 (0.02, 1.73)	0.1436
					Relative Risk [d]	0.33 (0.05, 1.51)	0.1436
					Risk Difference [g]	-0.33 (-0.73, 0.11)	0.1436
Disease at baseline: Measurable	76	20 (26.3)	49	6 (12.2)	Odds Ratio [a]	2.56 (0.99, 7.50)	0.0517
					Relative Risk [d]	2.15 (0.99, 5.54)	0.0517
					Risk Difference [g]	0.14 (-0.00, 0.27)	0.0517
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	28	7 (25.0)	14	0	Odds Ratio [b]	10.12 (1.08,1350.91)	0.0407
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprha 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.11.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	57	13 (22.8)	43	8 (18.6)	Odds Ratio [b]	1.27 (0.49, 3.43)	0.6290
					Relative Risk [d]	1.23 (0.57, 2.85)	0.6080
					Risk Difference [g]	0.04 (-0.12, 0.20)	0.6080
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	63	16 (25.4)	37	5 (13.5)	Odds Ratio [a]	2.18 (0.77, 7.20)	0.1486
					Relative Risk [d]	1.88 (0.81, 5.37)	0.1486
					Risk Difference [g]	0.12 (-0.05, 0.27)	0.1486
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	21	4 (19.0)	Odds Ratio [a]	1.06 (0.24, 4.90)	0.9353
					Relative Risk [d]	1.05 (0.31, 3.78)	0.9353
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.23, 0.24)	0.9353
Region: North America	20	7 (35.0)	10	3 (30.0)	Odds Ratio [b]	1.19 (0.26, 6.15)	0.8250
					Relative Risk [d]	1.17 (0.41, 4.55)	0.7832
					Risk Difference [g]	0.05 (-0.31, 0.37)	0.7832

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprha 22JAN2020:18:25 krgf001

Table 2.11.5.2 POLO: Summary of subgroup analysis of improvement rate for EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) (odds ratio, relative risk and risk difference)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
	n	Number (%) of patients with events	n	Number (%) of patients with events	Statistic	Estimate (95% CI)	p-value
Region: Europe	48	8 (16.7)	38	6 (15.8)	Odds Ratio [b]	1.05 (0.34, 3.34)	0.9328
					Relative Risk [d]	1.06 (0.40, 2.96)	0.9128
					Risk Difference [g]	0.01 (-0.16, 0.16)	0.9128
Region: Rest of World	21	7 (33.3)	10	0	Odds Ratio [b]	10.86 (1.10,1468.03)	0.0391
					Relative Risk [f]	NC	
					Risk Difference [h]	NC	

Patients with baseline >90 are counted as non-improvers. Patients with missing baseline are excluded.
NC=not calculable. CI=confidence interval. PL=profile likelihood. LR=likelihood ratio test. All models include treatment only.
If >=10 patients for all subgroup levels and >=10 events for 1 subgroup level, models for all subgroup levels fitted. Results for subgroups with insufficient data are shown as ID.
[a] Odds ratio (OR), 95% PL CI, LR p-value via logistic regression. [b] As [a] but with Firth method. [c] OR NC via [a] or [b].
[d] Relative risk (RR), 95% PL CI, LR p-value via log-binomial regression. [e] RR, 95% CI, p-value via modified poisson regression. [f] RR NC via [d] or [e]. [g] Risk difference (RD), 95% PL CI, LR p-value via binomial regression.
[h] RD NC via [g]. OR, RR and RD results obtained from separate models for each subgroup level.
Odds ratio and relative risk >1, and risk difference >0 favours olaparib.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/orrrardsubpr.sas orrrardsubprha 22JAN2020:18:25 krgf001

Anhang 4-G15.3: Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verbesserung

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 2.11.6.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=89)		Placebo bid (N=58)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	52 8 (15.4)	NE (NE, NE)	28 2 (7.1)	NE (NE, NE)	1.72	0.43, 11.42	0.4712
Female	37 12 (32.4)	NE (NE, NE)	30 6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.51	0.58, 4.36	0.4035
Interaction p-value							0.8887
Age group							
<65 years	61 15 (24.6)	NE (NE, NE)	47 5 (10.6)	NE (NE, NE)	1.95	0.75, 6.01	0.1794
>=65 years	28 5 (17.9)	NE (NE, NE)	11 3 (27.3)	NE (NE, NE)	0.55	0.14, 2.70	0.4322
Interaction p-value							0.1708
Race group							
White	81 18 (22.2)	NE (NE, NE)	55 8 (14.5)	NE (NE, NE)	1.30	0.58, 3.18	0.5340
Other	8 2 (25.0)	NE (NE, NE)	3 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	60 17 (28.3)	NE (NE, NE)	38 6 (15.8)	NE (NE, NE)	1.70	0.70, 4.72	0.2472
>6 months	29 3 (10.3)	NE (NE, NE)	20 2 (10.0)	NE (NE, NE)	0.69	0.11, 5.32	0.6952
Interaction p-value							0.3967
Best response on first-line treatment							
SD	44 13 (29.5)	NE (NE, NE)	30 4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.93	0.68, 6.90	0.2289
PR/CR	45 7 (15.6)	NE (NE, NE)	28 4 (14.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.27, 3.48	0.8818
Interaction p-value							0.3764
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	77 18 (23.4)	NE (NE, NE)	47 8 (17.0)	NE (NE, NE)	1.16	0.52, 2.85	0.7231
Gemcit./Cisp. or Other	12 2 (16.7)	NE (NE, NE)	11 0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value							NC

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpricb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 2 of 2

Table 2.11.6.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to sustained clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10)
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=89) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=58) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	1.42	0.18, 28.69	0.7569
Triplets	71	17 (23.9)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.27	0.55, 3.31	0.5876
Interaction p-value									0.9311
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	12	1 (8.3)	NE (NE, NE)	6	3 (50.0)	8.3 (0.9, 8.3)	0.11	0.01, 0.85	0.0340
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	49	5 (10.2)	NE (NE, NE)	2.26	0.90, 6.85	0.0832
Interaction p-value									0.0084*
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	14	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	57	13 (22.8)	NE (NE, NE)	43	7 (16.3)	NE (NE, NE)	1.25	0.51, 3.36	0.6308
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	63	15 (23.8)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	1.67	0.65, 5.16	0.3012
(1) Restricted Activity	25	5 (20.0)	NE (NE, NE)	21	3 (14.3)	NE (NE, NE)	0.93	0.23, 4.58	0.9241
Interaction p-value									0.5171
Region									
North America	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	8.3 (0.9, 8.3)	0.76	0.20, 3.64	0.7068
Europe	48	8 (16.7)	NE (NE, NE)	38	5 (13.2)	NE (NE, NE)	1.14	0.38, 3.77	0.8215
Rest of World	21	6 (28.6)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.6620

Patients with baseline >90 are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubpricb 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.11.7.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) for Measurable or non-measurable disease/NED at baseline=Non-measurable or NED
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Patients with baseline >90 (>93) are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprihc 11MAY2020:17:22 kvbv306

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 2.11.7.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to sustained clinically meaningful improvement in EQ-5D-5L: Visual analogue scale (MID=10) for Measurable or non-measurable disease/NED at baseline=Measurable
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

76	56	40	30	25	20	16	12	10	9	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
49	42	24	13	5	5	5	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

Patients with baseline >90 (>93) are censored on last assessment date. Patients with missing baseline are excluded.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubpri.sas ttesubprihd 11MAY2020:17:22 kvbv306

Anhang 4-G15.4: Vergleich der Gruppenunterschiede mittels MMRM

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 12

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Sex: Male	n	50	25	
	Adjusted mean	-1.84	-3.87	
	Standard error	1.240	1.965	
	95% CI	-4.327, 0.641	-7.800, 0.053	
	Estimated difference			2.03
	95% CI for difference			-2.608, 6.669
	p-value			0.3849
	SMD (Hedges g)			0.22
	95% CI for SMD			-0.261, 0.702
	p-value			0.3701
Sex: Female	n	34	28	
	Adjusted mean	0.90	2.04	
	Standard error	1.767	2.128	
	95% CI	-2.658, 4.460	-2.224, 6.306	
	Estimated difference			-1.14
	95% CI for difference			-6.723, 4.443
	p-value			0.6836
	SMD (Hedges g)			-0.10
	95% CI for SMD			-0.605, 0.396
	p-value			0.6817

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Age group: <65 years	n	57	42	
	Adjusted mean	-0.84	-2.42	
	Standard error	1.236	1.576	
	95% CI	-3.305, 1.625	-5.555, 0.714	
	Estimated difference			1.58
	95% CI for difference			-2.403, 5.564
	p-value			0.4321
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.238, 0.561
	p-value			0.4282
Age group: >=65 years	n	27	11	
	Adjusted mean	-0.98	5.28	
	Standard error	2.206	3.893	
	95% CI	-5.498, 3.532	-2.668, 13.229	
	Estimated difference			-6.26
	95% CI for difference			-15.437, 2.911
	p-value			0.1734
	SMD (Hedges g)			-0.52
	95% CI for SMD			-1.228, 0.196
	p-value			0.1553

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Race group: White	n	76	50	
	Adjusted mean	-0.69	-0.98	
	Standard error	1.145	1.542	
	95% CI	-2.960, 1.588	-4.039, 2.071	
	Estimated difference			0.30
	95% CI for difference			-3.513, 4.108
	p-value			0.8773
	SMD (Hedges g)			0.03
	95% CI for SMD			-0.328, 0.385
	p-value			0.8754
Race group: Other	n	8	3	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	n	57	36	
	Adjusted mean	-0.30	0.12	
	Standard error	1.401	1.920	
	95% CI	-3.101, 2.492	-3.698, 3.948	
	Estimated difference			-0.43
	95% CI for difference			-5.229, 4.370
	p-value			0.8590
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.456, 0.378
	p-value			0.8550
Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	n	27	17	
	Adjusted mean	-2.56	-1.29	
	Standard error	1.677	2.435	
	95% CI	-5.972, 0.850	-6.208, 3.637	
	Estimated difference			-1.28
	95% CI for difference			-7.387, 4.836
	p-value			0.6750
	SMD (Hedges g)			-0.14
	95% CI for SMD			-0.743, 0.472
	p-value			0.6619

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Best response on first-line treatment: SD	n	42	27	
	Adjusted mean	-0.11	-0.26	
	Standard error	1.460	2.009	
	95% CI	-3.048, 2.822	-4.280, 3.763	
	Estimated difference			0.15
	95% CI for difference			-4.859, 5.150
	p-value			0.9538
	SMD (Hedges g)			0.01
	95% CI for SMD			-0.469, 0.498
	p-value			0.9528
Best response on first-line treatment: PR/CR	n	42	26	
	Adjusted mean	-1.26	-1.26	
	Standard error	1.588	2.202	
	95% CI	-4.446, 1.921	-5.669, 3.141	
	Estimated difference			0.00
	95% CI for difference			-5.426, 5.429
	p-value			0.9997
	SMD (Hedges g)			0.00
	95% CI for SMD			-0.489, 0.489
	p-value			0.9997

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	n	72	43	
	Adjusted mean	0.44	-0.10	
	Standard error	1.071	1.535	
	95% CI	-1.688, 2.570	-3.146, 2.938	
	Estimated difference			0.54
	95% CI for difference			-3.170, 4.260
	p-value			0.7716
	SMD (Hedges g)			0.06
	95% CI for SMD			-0.321, 0.435
	p-value			0.7667
Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	n	12	10	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Type of previous chemotherapy: Doublets	n	14	9	
	Adjusted mean	NC	NC	
	Standard error	NC	NC	
	95% CI	NC	NC	
	Estimated difference			NC
	95% CI for difference			NC
	p-value			NC
	SMD (Hedges g)			NC
	95% CI for SMD			NC
	p-value			NC
Type of previous chemotherapy: Triplets	n	67	40	
	Adjusted mean	0.60	-0.87	
	Standard error	1.088	1.544	
	95% CI	-1.565, 2.760	-3.929, 2.196	
	Estimated difference			1.46
	95% CI for difference			-2.285, 5.212
	p-value			0.4402
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.235, 0.550
	p-value			0.4315

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Disease at baseline: Non-measurable or NED	n	12	6	
	Adjusted mean	5.45	-1.11	
	Standard error	2.098	3.585	
	95% CI	0.688, 10.216	-9.084, 6.866	
	Estimated difference			6.56
	95% CI for difference			-3.415, 16.537
	p-value			0.1733
	SMD (Hedges g)			0.80
	95% CI for SMD			-0.220, 1.828
	p-value			0.1239
Disease at baseline: Measurable	n	71	46	
	Adjusted mean	-1.22	-1.62	
	Standard error	1.206	1.628	
	95% CI	-3.612, 1.180	-4.845, 1.609	
	Estimated difference			0.40
	95% CI for difference			-3.626, 4.430
	p-value			0.8435
	SMD (Hedges g)			0.04
	95% CI for SMD			-0.333, 0.409
	p-value			0.8410

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	n	27	12	
	Adjusted mean	-1.14	-2.32	
	Standard error	1.598	3.087	
	95% CI	-4.398, 2.114	-8.561, 3.924	
	Estimated difference			1.18
	95% CI for difference			-5.863, 8.217
	p-value			0.7369
	SMD (Hedges g)			0.13
	95% CI for SMD			-0.554, 0.808
	p-value			0.7146
gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	n	53	40	
	Adjusted mean	-0.65	-0.82	
	Standard error	1.434	1.746	
	95% CI	-3.515, 2.211	-4.304, 2.655	
	Estimated difference			0.17
	95% CI for difference			-4.344, 4.688
	p-value			0.9396
	SMD (Hedges g)			0.02
	95% CI for SMD			-0.395, 0.426
	p-value			0.9393

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	n	59	34	
	Adjusted mean	0.61	-1.16	
	Standard error	1.319	1.866	
	95% CI	-2.018, 3.244	-4.872, 2.558	
	Estimated difference			1.77
	95% CI for difference			-2.783, 6.324
	p-value			0.4411
	SMD (Hedges g)			0.17
	95% CI for SMD			-0.254, 0.591
	p-value			0.4343
ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	n	24	19	
	Adjusted mean	-3.41	-1.40	
	Standard error	1.905	2.665	
	95% CI	-7.315, 0.493	-6.788, 3.997	
	Estimated difference			-2.02
	95% CI for difference			-8.661, 4.630
	p-value			0.5420
	SMD (Hedges g)			-0.19
	95% CI for SMD			-0.794, 0.413
	p-value			0.5365

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: North America	n	18	8	
	Adjusted mean	1.21	1.90	
	Standard error	2.481	4.037	
	95% CI	-4.020, 6.432	-6.531, 10.332	
	Estimated difference			-0.69
	95% CI for difference			-10.689, 9.301
	p-value			0.8859
	SMD (Hedges g)			-0.06
	95% CI for SMD			-0.895, 0.771
	p-value			0.8835
Region: Europe	n	46	36	
	Adjusted mean	-1.43	-1.03	
	Standard error	1.444	1.755	
	95% CI	-4.316, 1.448	-4.527, 2.471	
	Estimated difference			-0.41
	95% CI for difference			-4.951, 4.139
	p-value			0.8590
	SMD (Hedges g)			-0.04
	95% CI for SMD			-0.476, 0.396
	p-value			0.8582

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.5 POLO: Summary of analysis of change from baseline in EQ-5D-5L Visual analogue scale (mixed model for repeated measures) by subgroup - average over all visits
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

		Olaparib 300 mg bid (N=89)	Placebo bid (N=58)	
Region: Rest of World	n	20	9	
	Adjusted mean	0.65	-1.46	
	Standard error	2.255	6.023	
	95% CI	-4.100, 5.408	-13.974, 11.064	
	Estimated difference			2.11
	95% CI for difference			-11.247, 15.465
	p-value			0.7460
	SMD (Hedges g)			0.16
	95% CI for SMD			-0.630, 0.946
	p-value			0.6943

ID = insufficient data (<10 patients included in model); NC = not calculable due to convergence issues.
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; only visits included in the main analysis for this endpoint are included.
Treatment, visit and treatment by visit interaction are fixed effects in the model, an unstructured covariance matrix is used to model within-subject error, p-values from type 3 tests.
SMD = standardised mean difference.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/mmrmsubpr.sas mmrmsubprfa 16DEC2019:10:36 krgf001

Table 2.7.6 POLO: Summary of baseline EQ-5D-5L VAS for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Olaparib 300 mg bid (N=89)	EQ-5D-5L Visual analogue scale	Sex: Male	50	78.3	14.39	50	70.0	80.0	90.0	100
		Sex: Female	34	72.3	17.46	35	60.0	75.0	90.0	100
		Age group: <65 years	57	78.5	14.93	36	70.0	80.0	90.0	100
		Age group: >=65 years	27	70.3	16.68	35	60.0	70.0	85.0	100
		Race group: White	76	75.5	16.30	35	65.0	79.0	90.0	100
		Race group: Other	8	79.4	11.48	60	70.0	82.5	90.0	90
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	57	72.7	16.47	35	60.0	75.0	85.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	27	82.6	12.35	50	70.0	85.0	90.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	42	73.6	17.09	36	60.0	75.0	90.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	42	78.1	14.44	35	70.0	80.0	90.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	72	75.9	16.38	35	67.5	80.0	90.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	12	75.8	13.11	60	65.0	75.0	85.0	100
		Type of previous chemotherapy: Doublets	14	67.5	15.90	35	60.0	70.0	80.0	100
		Type of previous chemotherapy: Triplets	67	77.3	15.63	36	70.0	80.0	90.0	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	12	83.3	11.35	60	77.5	85.0	90.0	100
		Disease at baseline: Measurable	71	74.6	16.37	35	65.0	75.0	90.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	27	73.1	18.04	35	60.0	70.0	90.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	53	76.8	15.10	36	70.0	80.0	90.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	59	76.3	16.31	35	70.0	80.0	90.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	24	76.0	14.50	50	67.5	80.0	85.0	100
		Region: North America	18	79.3	16.74	48	70.0	82.5	90.0	100
		Region: Europe	46	75.7	15.75	35	70.0	80.0	90.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprc 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.7.6 POLO: Summary of baseline EQ-5D-5L VAS for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Olaparib 300 mg bid (N=89)	EQ-5D-5L Visual analogue scale	Region: Rest of World	20	73.3	15.67	40	62.5	72.5	90.0	95
Placebo bid (N=58)	EQ-5D-5L Visual analogue scale	Sex: Male	25	76.9	21.41	17	65.0	80.0	95.0	100
		Sex: Female	28	78.0	15.07	45	70.0	80.0	90.0	100
		Age group: <65 years	42	77.7	19.11	17	70.0	80.0	90.0	100
		Age group: >=65 years	11	76.4	14.68	50	65.0	75.0	90.0	100
		Race group: White	50	77.7	17.94	17	70.0	80.0	90.0	100
		Race group: Other	3	73.3	25.66	45	45.0	80.0	95.0	95
		Time on first-line treatment before randomisation: <=6 months	36	79.0	17.22	17	70.0	80.0	95.0	100
		Time on first-line treatment before randomisation: >6 months	17	74.2	20.17	30	65.0	80.0	90.0	100
		Best response on first-line treatment: SD	27	78.8	16.04	45	70.0	80.0	90.0	100
		Best response on first-line treatment: PR/CR	26	76.0	20.36	17	70.0	80.0	90.0	100
		Previous chemotherapy: FOLFORINOX variants	43	77.7	18.45	17	70.0	80.0	90.0	100
		Previous chemotherapy: Gemcit./Cisp. or Other	10	76.2	17.73	45	65.0	80.0	90.0	95
		Type of previous chemotherapy: Doublets	9	79.7	11.45	65	70.0	80.0	87.0	95
		Type of previous chemotherapy: Triplets	40	77.5	19.50	17	70.0	80.0	92.5	100
		Disease at baseline: Non-measurable or NED	6	73.3	15.06	50	70.0	70.0	90.0	90
		Disease at baseline: Measurable	46	78.3	18.69	17	75.0	80.0	95.0	100
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA1	12	70.0	26.66	17	55.0	75.0	92.5	98
		gBRCA mutation type by Myriad testing: BRCA2	40	79.6	14.73	45	70.0	80.0	90.0	100
		ECOG performance status at baseline: (0) Normal Activity	34	78.0	16.67	30	70.0	80.0	90.0	100
		ECOG performance status at baseline: (1) Restricted Activity	19	76.4	21.02	17	65.0	80.0	95.0	100

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprc 17DEC2019:16:13 krgf001

Table 2.7.6 POLO: Summary of baseline EQ-5D-5L VAS for patients included in the MMRM analysis of change from baseline by subgroup
PRO Analysis Set, DCO 15JAN2019

Group	Scale	Subgroup level	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Placebo bid (N=58)	EQ-5D-5L Visual analogue scale	Region: North America	8	86.5	9.53	70	80.0	88.5	92.5	100
		Region: Europe	36	78.9	16.84	30	72.5	80.0	92.5	100
		Region: Rest of World	9	63.6	22.67	17	60.0	65.0	80.0	95

Baseline is defined as last evaluable assessment prior to dosing with study treatment.
n=number of patients with a baseline and at least one post-baseline change at visits included in MMRM modelling.
SD = standard deviation. Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile.
root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/basesubpr.sas basesubprc 17DEC2019:16:13 krgf001

Anhang 4-G16: Subgruppenanalysen: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 3.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)		Placebo bid (N=60)				
Subgroup	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Number (%) of patients n with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex							
Male	52 50 (96.2)	0.3 (0.1, 0.3)	30 29 (96.7)	0.3 (0.1, 0.5)	1.05	0.67, 1.68	0.8389
Female	39 37 (94.9)	0.2 (0.1, 0.3)	30 27 (90.0)	0.2 (0.1, 0.3)	1.05	0.63, 1.74	0.8630
Interaction p-value							0.9925
Age group							
<65 years	63 59 (93.7)	0.3 (0.1, 0.3)	48 44 (91.7)	0.3 (0.1, 0.3)	1.04	0.70, 1.54	0.8608
>=65 years	28 28 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	12 12 (100)	0.2 (0.0, 0.7)	0.99	0.52, 2.03	0.9848
Interaction p-value							0.9167
Race group							
White	82 79 (96.3)	0.2 (0.1, 0.3)	57 53 (93.0)	0.2 (0.1, 0.3)	1.07	0.76, 1.53	0.7049
Other	9 8 (88.9)	0.3 (0.0, 0.5)	3 3 (100)	0.3 (0.3, 0.8)	0.93	0.27, 4.26	0.9154
Interaction p-value							0.8432
Time on first-line treatment before randomisation							
<=6 months	60 58 (96.7)	0.1 (0.1, 0.3)	40 38 (95.0)	0.2 (0.1, 0.3)	1.06	0.70, 1.60	0.7969
>6 months	31 29 (93.5)	0.3 (0.1, 0.4)	20 18 (90.0)	0.3 (0.1, 0.9)	1.04	0.57, 1.92	0.9063
Interaction p-value							0.9618
Best response on first-line treatment							
SD	45 42 (93.3)	0.1 (0.1, 0.3)	30 28 (93.3)	0.1 (0.1, 0.3)	1.06	0.66, 1.74	0.7976
PR/CR	46 45 (97.8)	0.3 (0.1, 0.4)	30 28 (93.3)	0.3 (0.1, 0.5)	1.04	0.65, 1.69	0.8611
Interaction p-value							0.9517
Previous chemotherapy							
FOLFORINOX variants	79 75 (94.9)	0.3 (0.1, 0.3)	49 45 (91.8)	0.3 (0.1, 0.3)	1.06	0.73, 1.55	0.7535
Gemcit./Cisp. or Other	12 12 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	11 11 (100)	0.3 (0.0, 0.3)	1.10	0.48, 2.54	0.8179
Interaction p-value							0.9361

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaaa 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.1 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	15 (100)	0.1 (0.0, 0.3)	10	10 (100)	0.1 (0.0, 0.3)	0.69	0.31, 1.59	0.3736
Triplets	73	69 (94.5)	0.3 (0.1, 0.3)	45	41 (91.1)	0.3 (0.1, 0.4)	1.08	0.73, 1.60	0.7018
Interaction p-value									0.3334
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	11 (78.6)	0.3 (0.1, 4.7)	5	5 (100)	0.0 (0.0, 0.3)	0.15	0.05, 0.48	0.0027
Measurable	76	76 (100)	0.1 (0.1, 0.3)	52	49 (94.2)	0.3 (0.1, 0.3)	1.35	0.94, 1.95	0.1038
Interaction p-value									0.0010*
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	26 (92.9)	0.1 (0.1, 0.3)	15	12 (80.0)	0.3 (0.0, 0.3)	1.53	0.78, 3.16	0.2167
BRCA2	59	57 (96.6)	0.3 (0.1, 0.4)	44	43 (97.7)	0.2 (0.1, 0.3)	0.89	0.60, 1.33	0.5622
Interaction p-value									0.1767
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	61 (93.8)	0.3 (0.1, 0.4)	37	35 (94.6)	0.3 (0.1, 0.5)	1.05	0.70, 1.62	0.8070
(1) Restricted Activity	25	25 (100)	0.1 (0.0, 0.3)	23	21 (91.3)	0.2 (0.1, 0.3)	1.17	0.66, 2.12	0.5929
Interaction p-value									0.7706
Region									
North America	22	22 (100)	0.2 (0.0, 0.3)	12	12 (100)	0.1 (0.0, 0.3)	0.80	0.40, 1.67	0.5349
Europe	49	46 (93.9)	0.3 (0.1, 0.5)	38	35 (92.1)	0.3 (0.1, 0.5)	0.94	0.60, 1.47	0.7727
Rest of World	20	19 (95.0)	0.1 (0.0, 0.3)	10	9 (90.0)	0.3 (0.0, 0.7)	1.66	0.77, 3.86	0.2026
Interaction p-value									0.3518

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaaa 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	28 (53.8)	2.0 (0.3, NE)	30	21 (70.0)	0.5 (0.2, 2.0)	0.64	0.36, 1.14	0.1243
Female	39	23 (59.0)	0.7 (0.3, NE)	30	21 (70.0)	0.3 (0.1, 1.4)	0.67	0.37, 1.23	0.1948
Interaction p-value									0.8917
Age group									
<65 years	63	35 (55.6)	0.8 (0.4, NE)	48	34 (70.8)	0.3 (0.1, 0.9)	0.63	0.39, 1.01	0.0549
>=65 years	28	16 (57.1)	1.9 (0.3, NE)	12	8 (66.7)	0.9 (0.0, NE)	0.73	0.32, 1.81	0.4847
Interaction p-value									0.7486
Race group									
White	82	46 (56.1)	1.0 (0.4, NE)	57	41 (71.9)	0.3 (0.1, 0.9)	0.62	0.40, 0.94	0.0263
Other	9	5 (55.6)	0.5 (0.0, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.97	0.32, 37.84	0.5043
Interaction p-value									0.2461
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	34 (56.7)	0.7 (0.3, NE)	40	28 (70.0)	0.3 (0.1, 1.4)	0.66	0.40, 1.09	0.1018
>6 months	31	17 (54.8)	4.7 (0.4, NE)	20	14 (70.0)	0.6 (0.1, 1.7)	0.64	0.31, 1.32	0.2212
Interaction p-value									0.9548
Best response on first-line treatment									
SD	45	23 (51.1)	0.8 (0.3, NE)	30	18 (60.0)	0.6 (0.1, NE)	0.73	0.39, 1.36	0.3137
PR/CR	46	28 (60.9)	1.0 (0.3, NE)	30	24 (80.0)	0.3 (0.1, 0.9)	0.58	0.34, 1.02	0.0566
Interaction p-value									0.6027
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	46 (58.2)	0.7 (0.4, NE)	49	33 (67.3)	0.5 (0.2, 1.4)	0.74	0.47, 1.16	0.1851
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	11	9 (81.8)	0.3 (0.0, 1.7)	0.32	0.10, 0.92	0.0353
Interaction p-value									0.1563

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aaa 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.8 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	8 (53.3)	1.0 (0.1, NE)	10	8 (80.0)	0.1 (0.0, 0.3)	0.34	0.12, 0.92	0.0352
Triplets	73	42 (57.5)	0.7 (0.4, NE)	45	30 (66.7)	0.5 (0.3, 1.8)	0.75	0.47, 1.21	0.2400
Interaction p-value									0.1540
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	7 (50.0)	4.7 (0.2, NE)	5	3 (60.0)	0.1 (0.0, NE)	0.52	0.15, 2.43	0.3716
Measurable	76	44 (57.9)	0.7 (0.4, NE)	52	37 (71.2)	0.4 (0.2, 1.0)	0.69	0.44, 1.07	0.0967
Interaction p-value									0.7111
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	14 (50.0)	NE (NE, NE)	15	9 (60.0)	0.3 (0.0, NE)	0.66	0.29, 1.59	0.3398
BRCA2	59	33 (55.9)	2.8 (0.5, NE)	44	32 (72.7)	0.4 (0.1, 1.4)	0.61	0.37, 0.99	0.0466
Interaction p-value									0.8668
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	39 (60.0)	0.7 (0.4, NE)	37	26 (70.3)	0.5 (0.1, 1.7)	0.76	0.46, 1.26	0.2734
(1) Restricted Activity	25	11 (44.0)	NE (NE, NE)	23	16 (69.6)	0.3 (0.1, 0.7)	0.43	0.19, 0.92	0.0291
Interaction p-value									0.2216
Region									
North America	22	9 (40.9)	NE (NE, NE)	12	8 (66.7)	0.3 (0.0, NE)	0.41	0.16, 1.09	0.0735
Europe	49	27 (55.1)	2.8 (0.5, NE)	38	29 (76.3)	0.4 (0.1, 1.0)	0.54	0.32, 0.92	0.0238
Rest of World	20	15 (75.0)	0.2 (0.1, 0.6)	10	5 (50.0)	NE (NE, NE)	1.96	0.76, 6.04	0.1705
Interaction p-value									0.0375*

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aaa 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE max CTCAE grade>=3
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	22 (42.3)	8.8 (5.6, NE)	30	8 (26.7)	19.4 (5.6, NE)	1.41	0.65, 3.38	0.3946
Female	39	14 (35.9)	22.0 (8.3, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	1.35	0.54, 3.86	0.5330
Interaction p-value									0.9487
Age group									
<65 years	63	24 (38.1)	11.9 (7.2, NE)	48	10 (20.8)	NE (NE, NE)	1.51	0.74, 3.32	0.2671
>=65 years	28	12 (42.9)	10.8 (4.3, NE)	12	4 (33.3)	19.4 (1.0,19.4)	1.09	0.38, 3.92	0.8777
Interaction p-value									0.6451
Race group									
White	82	33 (40.2)	11.9 (6.7, NE)	57	12 (21.1)	19.4 (12.9, NE)	1.60	0.84, 3.24	0.1531
Other	9	3 (33.3)	NE (NE, NE)	3	2 (66.7)	5.9 (3.4, 5.9)	0.36	0.06, 2.78	0.2943
Interaction p-value									0.1537
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	24 (40.0)	8.8 (6.3, NE)	40	10 (25.0)	19.4 (12.9, NE)	1.51	0.74, 3.31	0.2651
>6 months	31	12 (38.7)	15.6 (6.4, NE)	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	1.25	0.43, 4.53	0.6934
Interaction p-value									0.7926
Best response on first-line treatment									
SD	45	19 (42.2)	15.6 (6.3, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	0.91	0.43, 2.06	0.8222
PR/CR	46	17 (37.0)	11.9 (8.3, NE)	30	4 (13.3)	19.4 (12.9,19.4)	2.63	0.97, 9.17	0.0577
Interaction p-value									0.1089
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	29 (36.7)	15.6 (7.4, NE)	49	12 (24.5)	19.4 (12.9, NE)	1.19	0.62, 2.43	0.6124
Gemcit./Cisp. or Other	12	7 (58.3)	4.3 (0.8, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	3.79	0.91, 25.49	0.0674
Interaction p-value									0.1585

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaag 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.7 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE max CTCAE grade>=3
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	7 (46.7)	8.3 (0.3, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	2.35	0.56, 15.80	0.2553
Triplets	73	27 (37.0)	15.6 (7.4, NE)	45	11 (24.4)	19.4 (12.9, NE)	1.18	0.60, 2.51	0.6343
Interaction p-value									0.4191
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	5	2 (40.0)	12.9 (0.0,12.9)	0.50	0.10, 3.59	0.4409
Measurable	76	32 (42.1)	8.8 (6.4, NE)	52	12 (23.1)	19.4 (19.4, NE)	1.61	0.85, 3.28	0.1470
Interaction p-value									0.2341
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	12 (42.9)	8.3 (5.6, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	1.54	0.49, 6.77	0.4900
BRCA2	59	24 (40.7)	11.9 (7.2, NE)	44	11 (25.0)	19.4 (12.9, NE)	1.45	0.72, 3.09	0.3052
Interaction p-value									0.9345
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	22 (33.8)	22.0 (7.4, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	1.22	0.58, 2.81	0.6087
(1) Restricted Activity	25	14 (56.0)	6.4 (4.2,15.6)	23	5 (21.7)	19.4 (NE, NE)	1.91	0.73, 5.96	0.1965
Interaction p-value									0.4915
Region									
North America	22	13 (59.1)	6.7 (2.7,15.6)	12	4 (33.3)	12.9 (0.2,12.9)	1.33	0.47, 4.76	0.6092
Europe	49	19 (38.8)	11.9 (5.6, NE)	38	6 (15.8)	19.4 (19.4, NE)	2.35	0.99, 6.45	0.0533
Rest of World	20	4 (20.0)	NE (NE, NE)	10	4 (40.0)	5.9 (1.0, 5.9)	0.23	0.05, 1.01	0.0521
Interaction p-value									0.0321*

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaag 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	13 (25.0)	38.7 (12.2,38.7)	30	6 (20.0)	19.4 (19.4, NE)	0.99	0.39, 2.84	0.9866
Female	39	9 (23.1)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	NE (NE, NE)	1.71	0.50, 7.75	0.4098
Interaction p-value									0.5092
Age group									
<65 years	63	16 (25.4)	22.0 (12.2,38.7)	48	7 (14.6)	NE (NE, NE)	1.32	0.56, 3.46	0.5397
>=65 years	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	12	2 (16.7)	19.4 (3.7,19.4)	1.06	0.24, 7.28	0.9461
Interaction p-value									0.8156
Race group									
White	82	20 (24.4)	38.7 (15.6, NE)	57	8 (14.0)	NE (NE, NE)	1.34	0.60, 3.26	0.4851
Other	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.53	0.05, 11.42	0.6167
Interaction p-value									0.4944
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	15 (25.0)	38.7 (8.8, NE)	40	9 (22.5)	NE (NE, NE)	0.96	0.42, 2.31	0.9267
>6 months	31	7 (22.6)	NE (NE, NE)	20	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	45	13 (28.9)	38.7 (15.6, NE)	30	6 (20.0)	NE (NE, NE)	0.99	0.38, 2.89	0.9907
PR/CR	46	9 (19.6)	NE (NE, NE)	30	3 (10.0)	19.4 (19.4, NE)	1.72	0.51, 7.79	0.3953
Interaction p-value									0.5058
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	20 (25.3)	38.7 (15.6, NE)	49	8 (16.3)	NE (NE, NE)	1.19	0.53, 2.89	0.6851
Gemcit./Cisp. or Other	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	1.70	0.16, 36.56	0.6585
Interaction p-value									0.7791

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaae 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.5 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SAE
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	0.60	0.02, 15.22	0.7208
Triplets	73	20 (27.4)	38.7 (15.6, NE)	45	8 (17.8)	NE (NE, NE)	1.18	0.53, 2.88	0.6942
Interaction p-value									0.6504
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	5	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	19 (25.0)	38.7 (15.6, NE)	52	9 (17.3)	19.4 (19.4, NE)	1.17	0.53, 2.77	0.6950
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	6 (21.4)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	59	16 (27.1)	22.0 (12.2,38.7)	44	9 (20.5)	NE (NE, NE)	1.04	0.46, 2.49	0.9320
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	12 (18.5)	38.7 (22.0, NE)	37	6 (16.2)	NE (NE, NE)	0.86	0.33, 2.51	0.7704
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	8.8 (5.6, NE)	23	3 (13.0)	19.4 (NE, NE)	2.43	0.73, 10.90	0.1534
Interaction p-value									0.2044
Region									
North America	22	8 (36.4)	15.6 (4.6, NE)	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	1.20	0.35, 5.52	0.7829
Europe	49	13 (26.5)	22.0 (8.8, NE)	38	3 (7.9)	19.4 (19.4, NE)	3.08	0.99, 13.48	0.0521
Rest of World	20	1 (5.0)	NE (NE, NE)	10	3 (30.0)	4.6 (1.1, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									0.3164

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaae 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE leading to discontinuation of treatment
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	2 (3.8)	NE (NE, NE)	30	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Female	39	3 (7.7)	NE (NE, NE)	30	1 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Age group									
<65 years	63	3 (4.8)	NE (NE, NE)	48	1 (2.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>=65 years	28	2 (7.1)	NE (NE, NE)	12	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	82	4 (4.9)	NE (NE, NE)	57	1 (1.8)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Other	9	1 (11.1)	NE (NE, NE)	3	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	2 (3.3)	NE (NE, NE)	40	1 (2.5)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
>6 months	31	3 (9.7)	NE (NE, NE)	20	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Best response on first-line treatment									
SD	45	1 (2.2)	NE (NE, NE)	30	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
PR/CR	46	4 (8.7)	NE (NE, NE)	30	1 (3.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	2 (2.5)	NE (NE, NE)	49	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	11	1 (9.1)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaaf 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.6 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of AE leading to discontinuation of treatment
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Triplets	73	1 (1.4)	NE (NE, NE)	45	1 (2.2)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	5	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	4 (5.3)	NE (NE, NE)	52	1 (1.9)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	3 (10.7)	NE (NE, NE)	15	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
BRCA2	59	2 (3.4)	NE (NE, NE)	44	1 (2.3)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	3 (4.6)	NE (NE, NE)	37	1 (2.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
(1) Restricted Activity	25	2 (8.0)	NE (NE, NE)	23	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Region									
North America	22	1 (4.5)	NE (NE, NE)	12	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	49	2 (4.1)	NE (NE, NE)	38	1 (2.6)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	10	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaaf 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.1 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE for Measurable or non-measurable disease/NED at baseline=Non-measurable or NED
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

14	5	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeba 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.2 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE for Measurable or non-measurable disease/NED at baseline=Measurable
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

76	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
52	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaebb 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.8 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2 for Region=North America
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

22	14	13	11	7	6	6	5	4	4	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
12	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2ba 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.9 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2 for Region=Europe
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

49	23	22	13	11	10	8	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
38	9	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bb 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.10 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade=1 or 2 for Region=Rest of World
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

20	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
10	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bc 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.5 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade>=3 for Region=North America
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

22	15	14	10	5	5	4	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
12	9	6	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaebe 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.6 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade>=3 for Region=Europe
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

49	39	27	17	15	10	5	3	3	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
38	33	23	13	7	5	5	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaebf 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.7 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of AE max CTCAE grade>=3 for Region=Rest of World
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

20	17	12	10	7	5	4	4	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
10	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaebg 21NOV2019:15:08 krgf001

Anhang 4-G17: Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse ungeachtet des Schweregrades nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 3.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Decreased appetite
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	13 (25.0)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.97	1.10, 25.42	0.0340
Female	39	10 (25.6)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.97	1.05, 25.84	0.0420
Interaction p-value									0.9997
Age group									
<65 years	63	13 (20.6)	NE (NE, NE)	48	4 (8.3)	NE (NE, NE)	2.55	0.90, 9.06	0.0790
>=65 years	28	10 (35.7)	NE (NE, NE)	12	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	82	19 (23.2)	NE (NE, NE)	57	3 (5.3)	NE (NE, NE)	4.54	1.55, 19.32	0.0041
Other	9	4 (44.4)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.71	0.25, 33.41	0.6151
Interaction p-value									0.4716
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	20 (33.3)	NE (NE, NE)	40	2 (5.0)	NE (NE, NE)	7.63	2.23, 47.82	0.0004
>6 months	31	3 (9.7)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	0.86	0.14, 6.57	0.8740
Interaction p-value									0.0709
Best response on first-line treatment									
SD	45	15 (33.3)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	5.38	1.52, 34.12	0.0066
PR/CR	46	8 (17.4)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.68	0.67, 17.73	0.1746
Interaction p-value									0.5249
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	20 (25.3)	NE (NE, NE)	49	2 (4.1)	NE (NE, NE)	6.45	1.88, 40.40	0.0014
Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.54	0.26, 11.70	0.6320
Interaction p-value									0.2263

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaab 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.2 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Decreased appetite
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	6 (40.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	4.78	0.82, 90.25	0.0879
Triplets	73	17 (23.3)	NE (NE, NE)	45	2 (4.4)	NE (NE, NE)	5.40	1.55, 34.04	0.0055
Interaction p-value									0.9266
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	5	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	22 (28.9)	NE (NE, NE)	52	4 (7.7)	NE (NE, NE)	4.12	1.58, 14.09	0.0026
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	13 (46.4)	6.3 (1.3, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	7.98	1.59,145.03	0.0075
BRCA2	59	9 (15.3)	NE (NE, NE)	44	3 (6.8)	NE (NE, NE)	2.25	0.67, 10.15	0.1971
Interaction p-value									0.2745
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	13 (20.0)	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	2.57	0.83, 11.22	0.1069
(1) Restricted Activity	25	10 (40.0)	NE (NE, NE)	23	1 (4.3)	NE (NE, NE)	9.86	1.89,180.88	0.0038
Interaction p-value									0.2436
Region									
North America	22	7 (31.8)	NE (NE, NE)	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	38	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaab 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	24 (46.2)	9.2 (1.2, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	3.03	1.25, 9.00	0.0122
Female	39	17 (43.6)	NE (NE, NE)	30	9 (30.0)	10.7 (4.6, NE)	1.66	0.76, 3.91	0.2094
Interaction p-value									0.3428
Age group									
<65 years	63	28 (44.4)	9.2 (1.9, NE)	48	12 (25.0)	NE (NE, NE)	1.96	1.02, 4.00	0.0438
>=65 years	28	13 (46.4)	10.8 (0.6, NE)	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	3.17	0.87, 20.32	0.0833
Interaction p-value									0.5481
Race group									
White	82	36 (43.9)	10.8 (2.8, NE)	57	12 (21.1)	NE (NE, NE)	2.32	1.24, 4.65	0.0077
Other	9	5 (55.6)	1.6 (0.1, NE)	3	2 (66.7)	4.6 (3.9, NE)	1.01	0.22, 7.09	0.9877
Interaction p-value									0.3827
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	28 (46.7)	6.9 (1.2, NE)	40	9 (22.5)	NE (NE, NE)	2.52	1.24, 5.67	0.0099
>6 months	31	13 (41.9)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	1.59	0.59, 4.97	0.3706
Interaction p-value									0.4828
Best response on first-line treatment									
SD	45	23 (51.1)	4.6 (0.6, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	3.80	1.56, 11.32	0.0023
PR/CR	46	18 (39.1)	10.8 (6.9, NE)	30	9 (30.0)	10.7 (3.9, NE)	1.32	0.61, 3.09	0.4926
Interaction p-value									0.0925
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	36 (45.6)	10.8 (1.2, NE)	49	10 (20.4)	NE (NE, NE)	2.54	1.31, 5.42	0.0050
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	9.2 (0.6, 9.2)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	1.15	0.30, 4.65	0.8335
Interaction p-value									0.3030

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaac 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.3 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	9.2 (0.6, 9.2)	10	5 (50.0)	4.1 (0.3, NE)	0.63	0.18, 2.28	0.4735
Triplets	73	35 (47.9)	10.8 (1.1, NE)	45	9 (20.0)	NE (NE, NE)	2.77	1.39, 6.15	0.0031
Interaction p-value									0.0474*
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	5	2 (40.0)	10.7 (0.3,10.7)	0.65	0.13, 4.72	0.6326
Measurable	76	37 (48.7)	9.2 (1.2, NE)	52	12 (23.1)	NE (NE, NE)	2.51	1.35, 5.03	0.0032
Interaction p-value									0.1787
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	13 (46.4)	9.2 (0.1, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.87	0.92, 12.51	0.0703
BRCA2	59	26 (44.1)	10.8 (2.8, NE)	44	11 (25.0)	10.7 (10.7, NE)	1.87	0.94, 3.95	0.0745
Interaction p-value									0.5505
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	28 (43.1)	10.8 (2.8, NE)	37	9 (24.3)	NE (NE, NE)	1.97	0.96, 4.43	0.0632
(1) Restricted Activity	25	13 (52.0)	2.8 (0.3, NE)	23	5 (21.7)	NE (NE, NE)	2.81	1.06, 8.78	0.0383
Interaction p-value									0.5829
Region									
North America	22	10 (45.5)	10.8 (0.4, NE)	12	5 (41.7)	10.7 (0.3,10.7)	1.06	0.38, 3.43	0.9110
Europe	49	18 (36.7)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.80	0.81, 4.40	0.1530
Rest of World	20	13 (65.0)	0.4 (0.1, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	10.47	2.08,190.17	0.0018
Interaction p-value									0.0701

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaac 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	36 (69.2)	1.0 (0.5, 4.4)	30	18 (60.0)	3.7 (0.9,19.4)	1.24	0.72, 2.24	0.4445
Female	39	23 (59.0)	4.0 (0.5, NE)	30	10 (33.3)	NE (NE, NE)	2.11	1.03, 4.64	0.0406
Interaction p-value									0.2645
Age group									
<65 years	63	39 (61.9)	1.0 (0.5, 5.6)	48	24 (50.0)	6.0 (1.8, NE)	1.42	0.86, 2.40	0.1709
>=65 years	28	20 (71.4)	1.8 (0.7, 5.6)	12	4 (33.3)	19.4 (0.3,19.4)	2.54	0.96, 8.73	0.0618
Interaction p-value									0.3215
Race group									
White	82	57 (69.5)	1.0 (0.6, 4.0)	57	27 (47.4)	11.7 (1.9, NE)	1.74	1.11, 2.79	0.0150
Other	9	2 (22.2)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	0.69	0.07, 14.76	0.7635
Interaction p-value									0.4817
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	40 (66.7)	1.3 (0.6, 4.4)	40	17 (42.5)	11.7 (3.7, NE)	2.07	1.19, 3.76	0.0090
>6 months	31	19 (61.3)	1.9 (0.5, NE)	20	11 (55.0)	1.9 (0.3, NE)	0.93	0.45, 2.02	0.8418
Interaction p-value									0.0968
Best response on first-line treatment									
SD	45	31 (68.9)	0.7 (0.2, 4.6)	30	13 (43.3)	11.7 (3.7, NE)	2.09	1.12, 4.15	0.0202
PR/CR	46	28 (60.9)	1.9 (0.7, 5.6)	30	15 (50.0)	19.4 (0.8, NE)	1.22	0.66, 2.35	0.5254
Interaction p-value									0.2428
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	51 (64.6)	1.4 (0.7, 4.6)	49	20 (40.8)	11.7 (3.7, NE)	1.87	1.13, 3.21	0.0136
Gemcit./Cisp. or Other	12	8 (66.7)	1.3 (0.1, 5.6)	11	8 (72.7)	0.9 (0.1, NE)	0.92	0.34, 2.51	0.8747
Interaction p-value									0.2136

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaad 21NOV2019:15:08 krgf001

Table 3.3.4 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of SOC: General disorders and administration site conditions
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	12 (80.0)	0.5 (0.1, 1.9)	10	6 (60.0)	0.6 (0.0, NE)	1.43	0.56, 4.12	0.4655
Triplets	73	46 (63.0)	1.8 (0.7, 4.9)	45	19 (42.2)	11.7 (3.7, NE)	1.78	1.06, 3.11	0.0296
Interaction p-value									0.7079
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	7 (50.0)	NE (NE, NE)	5	3 (60.0)	0.7 (0.0, NE)	0.71	0.20, 3.28	0.6226
Measurable	76	52 (68.4)	1.3 (0.7, 4.3)	52	25 (48.1)	11.7 (2.0,19.4)	1.73	1.08, 2.83	0.0214
Interaction p-value									0.2480
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	19 (67.9)	1.6 (0.3, 5.6)	15	9 (60.0)	1.9 (0.1, NE)	0.98	0.45, 2.28	0.9582
BRCA2	59	37 (62.7)	1.3 (0.7, 4.4)	44	19 (43.2)	11.7 (2.3, NE)	1.80	1.05, 3.19	0.0338
Interaction p-value									0.2276
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	40 (61.5)	1.9 (0.9, 4.9)	37	19 (51.4)	6.0 (1.3, NE)	1.31	0.77, 2.30	0.3315
(1) Restricted Activity	25	19 (76.0)	0.5 (0.2, 4.6)	23	9 (39.1)	19.4 (3.7,19.4)	2.66	1.23, 6.18	0.0121
Interaction p-value									0.1442
Region									
North America	22	16 (72.7)	0.7 (0.1, 4.6)	12	6 (50.0)	4.4 (0.0, NE)	1.56	0.64, 4.37	0.3354
Europe	49	30 (61.2)	1.9 (1.0, 5.6)	38	17 (44.7)	11.7 (2.0,19.4)	1.55	0.87, 2.88	0.1402
Rest of World	20	13 (65.0)	0.5 (0.1, NE)	10	5 (50.0)	2.3 (0.0, NE)	1.40	0.53, 4.37	0.5134
Interaction p-value									0.9837

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaeaad 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.3 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Nausea for Type of previous chemotherapy=Doublets
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

15	12	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
10	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaebc 21NOV2019:15:08 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.4 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of PT: Nausea for Type of previous chemotherapy=Triplets
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

73	39	34	21	18	14	11	7	7	7	5	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
45	36	24	13	6	5	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae.sas ttesubaebd 21NOV2019:15:08 krgf001

Anhang 4-G18: Subgruppenanalysen: Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (maximaler CTCAE-Grad 1 oder 2) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit ≥10% in mindestens einem der Behandlungsarme

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 2

Table 3.3.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

	Olaparib 300 mg bid (N=91)			Placebo bid (N=60)					
Subgroup	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	16 (30.8)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.60	0.95, 9.07	0.0632
Female	39	12 (30.8)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	2.42	0.84, 8.67	0.1030
Interaction p-value									0.9314
Age group									
<65 years	63	20 (31.7)	NE (NE, NE)	48	8 (16.7)	NE (NE, NE)	2.03	0.93, 4.90	0.0772
>=65 years	28	8 (28.6)	NE (NE, NE)	12	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	82	23 (28.0)	NE (NE, NE)	57	7 (12.3)	NE (NE, NE)	2.45	1.10, 6.17	0.0266
Other	9	5 (55.6)	1.3 (0.3, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	2.34	0.38, 44.81	0.3980
Interaction p-value									0.9694
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	20 (33.3)	NE (NE, NE)	40	5 (12.5)	NE (NE, NE)	3.00	1.22, 9.03	0.0156
>6 months	31	8 (25.8)	NE (NE, NE)	20	3 (15.0)	NE (NE, NE)	1.78	0.51, 8.11	0.3784
Interaction p-value									0.5370
Best response on first-line treatment									
SD	45	17 (37.8)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	3.26	1.20, 11.33	0.0183
PR/CR	46	11 (23.9)	NE (NE, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	1.87	0.64, 6.74	0.2635
Interaction p-value									0.4918
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	24 (30.4)	NE (NE, NE)	49	6 (12.2)	NE (NE, NE)	2.67	1.16, 7.21	0.0189
Gemcit./Cisp. or Other	12	4 (33.3)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	2.16	0.42, 15.57	0.3592
Interaction p-value									0.8287

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aab 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.9 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	6 (40.0)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	4.84	0.83, 91.45	0.0849
Triplets	73	22 (30.1)	NE (NE, NE)	45	6 (13.3)	NE (NE, NE)	2.43	1.05, 6.61	0.0377
Interaction p-value									0.5367
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	3 (21.4)	NE (NE, NE)	5	1 (20.0)	NE (NE, NE)	1.02	0.13, 20.55	0.9886
Measurable	76	25 (32.9)	NE (NE, NE)	52	7 (13.5)	NE (NE, NE)	2.79	1.27, 6.99	0.0094
Interaction p-value									0.4466
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	15 (53.6)	1.8 (0.5, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	11.32	2.29,204.77	0.0009
BRCA2	59	11 (18.6)	NE (NE, NE)	44	7 (15.9)	NE (NE, NE)	1.15	0.45, 3.12	0.7736
Interaction p-value									0.0166*
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	18 (27.7)	NE (NE, NE)	37	5 (13.5)	NE (NE, NE)	2.21	0.88, 6.68	0.0944
(1) Restricted Activity	25	9 (36.0)	NE (NE, NE)	23	3 (13.0)	NE (NE, NE)	3.05	0.91, 13.73	0.0722
Interaction p-value									0.6980
Region									
North America	22	13 (59.1)	2.8 (0.7, NE)	12	5 (41.7)	NE (NE, NE)	1.44	0.54, 4.49	0.4794
Europe	49	8 (16.3)	NE (NE, NE)	38	1 (2.6)	NE (NE, NE)	6.52	1.20,121.05	0.0274
Rest of World	20	7 (35.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	2.14	0.52, 14.40	0.3109
Interaction p-value									0.3692

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aab 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G12 PT: Decreased appetite
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	12 (23.1)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.78	1.03, 24.27	0.0445
Female	39	8 (20.5)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	3.17	0.79, 21.00	0.1074
Interaction p-value									0.8731
Age group									
<65 years	63	13 (20.6)	NE (NE, NE)	48	4 (8.3)	NE (NE, NE)	2.55	0.90, 9.06	0.0790
>=65 years	28	7 (25.0)	NE (NE, NE)	12	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC
Race group									
White	82	16 (19.5)	NE (NE, NE)	57	3 (5.3)	NE (NE, NE)	3.88	1.29, 16.70	0.0134
Other	9	4 (44.4)	NE (NE, NE)	3	1 (33.3)	NE (NE, NE)	1.72	0.25, 33.73	0.6087
Interaction p-value									0.5461
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	17 (28.3)	NE (NE, NE)	40	2 (5.0)	NE (NE, NE)	6.47	1.85, 40.80	0.0017
>6 months	31	3 (9.7)	NE (NE, NE)	20	2 (10.0)	NE (NE, NE)	0.91	0.15, 6.90	0.9165
Interaction p-value									0.1023
Best response on first-line treatment									
SD	45	12 (26.7)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	4.38	1.19, 28.16	0.0236
PR/CR	46	8 (17.4)	NE (NE, NE)	30	2 (6.7)	NE (NE, NE)	2.70	0.68, 17.90	0.1700
Interaction p-value									0.6607
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	17 (21.5)	NE (NE, NE)	49	2 (4.1)	NE (NE, NE)	5.56	1.59, 35.07	0.0046
Gemcit./Cisp. or Other	12	3 (25.0)	NE (NE, NE)	11	2 (18.2)	NE (NE, NE)	1.55	0.26, 11.80	0.6258
Interaction p-value									0.2813

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aac 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.10 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G12 PT: Decreased appetite
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	NE (NE, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	3.92	0.63, 75.13	0.1545
Triplets	73	15 (20.5)	NE (NE, NE)	45	2 (4.4)	NE (NE, NE)	4.87	1.37, 30.91	0.0112
Interaction p-value									0.8715
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	1 (7.1)	NE (NE, NE)	5	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Measurable	76	19 (25.0)	NE (NE, NE)	52	4 (7.7)	NE (NE, NE)	3.61	1.35, 12.44	0.0085
Interaction p-value									NC
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	11 (39.3)	NE (NE, NE)	15	1 (6.7)	NE (NE, NE)	6.99	1.36,127.73	0.0158
BRCA2	59	8 (13.6)	NE (NE, NE)	44	3 (6.8)	NE (NE, NE)	2.01	0.58, 9.20	0.2790
Interaction p-value									0.2885
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	13 (20.0)	NE (NE, NE)	37	3 (8.1)	NE (NE, NE)	2.59	0.83, 11.30	0.1042
(1) Restricted Activity	25	7 (28.0)	NE (NE, NE)	23	1 (4.3)	NE (NE, NE)	7.07	1.26,132.24	0.0236
Interaction p-value									0.3972
Region									
North America	22	6 (27.3)	NE (NE, NE)	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Europe	49	8 (16.3)	NE (NE, NE)	38	0	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Rest of World	20	6 (30.0)	NE (NE, NE)	10	2 (20.0)	NE (NE, NE)	NC	NC	NC
Interaction p-value									NC

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aac 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G12 PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Sex									
Male	52	24 (46.2)	9.2 (1.2, NE)	30	5 (16.7)	NE (NE, NE)	3.02	1.25, 8.98	0.0124
Female	39	17 (43.6)	NE (NE, NE)	30	8 (26.7)	10.7 (4.6, NE)	1.91	0.85, 4.69	0.1205
Interaction p-value									0.4780
Age group									
<65 years	63	28 (44.4)	9.2 (1.9, NE)	48	11 (22.9)	NE (NE, NE)	2.16	1.11, 4.54	0.0235
>=65 years	28	13 (46.4)	10.8 (0.6, NE)	12	2 (16.7)	NE (NE, NE)	3.16	0.87, 20.27	0.0841
Interaction p-value									0.6407
Race group									
White	82	36 (43.9)	10.8 (2.8, NE)	57	11 (19.3)	NE (NE, NE)	2.55	1.34, 5.27	0.0037
Other	9	5 (55.6)	1.6 (0.1, NE)	3	2 (66.7)	4.6 (3.9, NE)	1.01	0.22, 7.08	0.9885
Interaction p-value									0.3338
Time on first-line treatment before randomisation									
<=6 months	60	28 (46.7)	6.9 (1.2, NE)	40	8 (20.0)	NE (NE, NE)	2.89	1.38, 6.79	0.0041
>6 months	31	13 (41.9)	NE (NE, NE)	20	5 (25.0)	NE (NE, NE)	1.58	0.59, 4.95	0.3755
Interaction p-value									0.3708
Best response on first-line treatment									
SD	45	23 (51.1)	4.6 (0.6, NE)	30	4 (13.3)	NE (NE, NE)	4.85	1.86, 16.57	0.0006
PR/CR	46	18 (39.1)	10.8 (6.9, NE)	30	9 (30.0)	10.7 (3.9, NE)	1.32	0.60, 3.08	0.4975
Interaction p-value									0.0462*
Previous chemotherapy									
FOLFORINOX variants	79	36 (45.6)	10.8 (1.2, NE)	49	9 (18.4)	NE (NE, NE)	2.86	1.44, 6.34	0.0021
Gemcit./Cisp. or Other	12	5 (41.7)	9.2 (0.6, 9.2)	11	4 (36.4)	NE (NE, NE)	1.15	0.30, 4.64	0.8354
Interaction p-value									0.2412

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aad 16DEC2019:15:07 krgf001

Table 3.3.11 POLO: Summary of subgroup analysis of time to first occurrence of G12 PT: Nausea
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Subgroup	Olaparib 300 mg bid (N=91) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Placebo bid (N=60) n	Number (%) of patients with events	Median time (95% CI) (months) [a]	Hazard ratio [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [b]
Type of previous chemotherapy									
Doublets	15	5 (33.3)	9.2 (0.6, 9.2)	10	5 (50.0)	4.1 (0.3, NE)	0.63	0.18, 2.27	0.4697
Triplets	73	35 (47.9)	10.8 (1.1, NE)	45	8 (17.8)	NE (NE, NE)	3.16	1.54, 7.34	0.0012
Interaction p-value									0.0326*
Measurable or non-measurable disease/NED at baseline									
Non-measurable or NED	14	4 (28.6)	NE (NE, NE)	5	2 (40.0)	10.7 (0.3,10.7)	0.65	0.13, 4.71	0.6308
Measurable	76	37 (48.7)	9.2 (1.2, NE)	52	11 (21.2)	NE (NE, NE)	2.77	1.46, 5.70	0.0014
Interaction p-value									0.1522
gBRCA mutation type by Myriad testing									
BRCA1	28	13 (46.4)	9.2 (0.1, NE)	15	3 (20.0)	NE (NE, NE)	2.86	0.92, 12.47	0.0713
BRCA2	59	26 (44.1)	10.8 (2.8, NE)	44	10 (22.7)	NE (NE, NE)	2.08	1.03, 4.55	0.0406
Interaction p-value									0.6650
ECOG performance status at baseline									
(0) Normal Activity	65	28 (43.1)	10.8 (2.8, NE)	37	8 (21.6)	NE (NE, NE)	2.25	1.07, 5.30	0.0307
(1) Restricted Activity	25	13 (52.0)	2.8 (0.3, NE)	23	5 (21.7)	NE (NE, NE)	2.80	1.05, 8.75	0.0390
Interaction p-value									0.7418
Region									
North America	22	10 (45.5)	10.8 (0.4, NE)	12	4 (33.3)	10.7 (0.9,10.7)	1.41	0.47, 5.17	0.5528
Europe	49	18 (36.7)	NE (NE, NE)	38	8 (21.1)	NE (NE, NE)	1.80	0.81, 4.39	0.1543
Rest of World	20	13 (65.0)	0.4 (0.1, NE)	10	1 (10.0)	NE (NE, NE)	10.44	2.07,189.63	0.0019
Interaction p-value									0.1212

Time to first AE or time to censoring if the AE has not occurred by 30 days after last dose of olaparib/placebo. Includes AEs with onset date >=date of first dose and <=30 days after last dose of olaparib/placebo. MedDRA version 21.1.
[a] Median time to event based on the Kaplan Meier estimate. NE = not estimable as median (or 95% CLs) not reached.
[b] HR, 95% profile likelihood CIs and likelihood-ratio test p-values estimated from Cox PH model. Efron method for handling ties. If >=10 patients for all subgroup levels, >=10 events for 1 subgroup level, >0 events for all subgroup 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_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2aad 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.11 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders for gBRCA mutation type by Myriad testing=BRCA1
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

28	13	12	9	8	6	5	5	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
15	13	7	4	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bd 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.12 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 SOC: Metabolism and nutrition disorders for gBRCA mutation type by Myriad testing=BRCA2
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

59	49	35	24	18	16	12	7	7	7	7	6	6	5	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
44	37	25	15	5	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2be 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.13 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nausea for Best response on first-line treatment=SD
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

45	23	19	10	8	5	5	4	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	27	18	8	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bf 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.14 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nausea for Best response on first-line treatment=PR/CR
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

46	30	23	15	11	9	6	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
30	20	13	7	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bg 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.15 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nausea for Type of previous chemotherapy=Doublets
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

15	12	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Olaparib 300 mg bid
10	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bh 16DEC2019:15:07 krgf001

Olaparib POLO German Payer Page 1 of 1

Figure 3.4.16 POLO: Kaplan-Meier plot of time to first occurrence of G12 PT: Nausea for Type of previous chemotherapy=Triplets
Safety Analysis Set, DCO 15JAN2019

Number of patients at risk:

73	39	34	21	18	14	11	7	7	7	5	5	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Olaparib 300 mg bid
45	37	25	13	6	5	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo bid

root/cdar/d081/_iemt/ar/iemt_payer_polo_germany/tlf/prod/program/ttesubae2.sas ttesubae2bi 16DEC2019:15:07 krgf001