

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baloxavir marboxil (Xofluza®)

Roche Pharma AG

Modul 4 B

*Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei
Personen ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 11 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 | 12 |
| 4.2 Methodik | 16 |
| 4.2.1 Fragestellung | 16 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 18 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 19 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 20 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 20 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 21 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA | 22 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien | 23 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise | 24 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 27 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 27 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 27 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen | 31 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 33 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 33 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 38 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 40 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 40 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 40 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 40 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 42 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 44 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 44 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 45 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 46 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen | 46 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 54 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien | 55 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT | 56 |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT | 59 |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT | 59 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 4.3.1.3.1.3 | Verträglichkeit - RCT | 70 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 76 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 84 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 85 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 85 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 85 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 85 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 86 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 86 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 88 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 88 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 89 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 89 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 89 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 90 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 90 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 91 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 91 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 91 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 91 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 92 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 92 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 92 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 93 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 93 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 94 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 94 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 97 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 102 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 103 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 103 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 103 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 103 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 103 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 105 |
| | Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | 108 |
| | Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 111 |
| | Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 115 |

| | |
|---|------------|
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | 116 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 122 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 133 |
| Anhang 4-G : Ergänzende Analysen | 139 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir anhand des PICO-Schemas..... | 13 |
| Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für die Analysepopulation aus BLOCKSTONE..... | 14 |
| Tabelle 4-3: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir..... | 19 |
| Tabelle 4-4: Subgruppen in der RCT BLOCKSTONE..... | 35 |
| Tabelle 4-5: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests in der RCT BLOCKSTONE | 37 |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Baloxavir ... | 41 |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 42 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Baloxavir..... | 44 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Baloxavir | 45 |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit Baloxavir | 46 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit Baloxavir..... | 47 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Baloxavir | 48 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Gesamtstudienpopulationen und der Analysepopulation der Personen - RCT mit Baloxavir..... | 49 |
| Tabelle 4-14: Vergleich Virus-Subtypen in der Gesamtstudienpopulation BLOCKSTONE und in Deutschland (RT-PCR) | 53 |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Baloxavir | 54 |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Baloxavir..... | 55 |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) | 59 |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) in RCT mit Baloxavir | 60 |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) aus RCT mit Baloxavir | 61 |
| Tabelle 4-20: Anteil der Personen mit einem negativen RT-PCR-Ergebnis zu Studienbeginn und einem Index-Patienten mit positivem RT-PCR-Ergebnis..... | 61 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza“ (TTFaSI) aus RCT mit Baloxavir..... | 61 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI)..... | 63 |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) in RCT mit Baloxavir..... | 64 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) aus RCT mit Baloxavir..... | 65 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza“ (TTFoSI) aus RCT mit Baloxavir | 65 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen“ (PIIS)..... | 67 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) in RCT mit Baloxavir | 68 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS)“ aus RCT mit Baloxavir..... | 68 |
| Tabelle 4-29: Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol..... | 69 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von Verträglichkeit – aus RCT mit Baloxavir | 70 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Baloxavir | 72 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus RCT mit Baloxavir, Sicherheitspopulation..... | 73 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE bei mehr als 10 % der Personen mit Baloxavir..... | 73 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Personen UND bei mindestens 1 % der Personen in einem Studienarm aus RCT mit Baloxavir..... | 74 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit Baloxavir, Sicherheitspopulation | 75 |
| Tabelle 4-36: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus BLOCKSTONE | 78 |
| Tabelle 4-37: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zu-fallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau | 79 |
| Tabelle 4-38: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für BLOCKSTONE | 81 |
| Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 86 |
| Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 86 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 87 |
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 87 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 87 |
| Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 89 |
| Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 90 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 90 |
| Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 90 |
| Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 92 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 92 |
| Tabelle 4-50: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für die Analysepopulation aus BLOCKSTONE | 99 |
| Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für die Sicherheitspopulation aus BLOCKSTONE | 101 |
| Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 102 |
| Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BLOCKSTONE (1719T0834, JapicCTI-184180)..... | 122 |
| Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLOCKSTONE | 134 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Baloxavir | 43 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| α | Alpha |
| AESI | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BMI | Body-Mass-Index |
| C ₂₄ | Plasmakonzentration von Baloxavir 24 Stunden nach Dosisgabe |
| C ₇₂ | Plasmakonzentration von Baloxavir 72 Stunden nach Dosisgabe |
| C ₂₄₀ | Plasmakonzentration von Baloxavir 240 Stunden nach Dosisgabe |
| C _{max} | Maximale Plasmakonzentration |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| d | Day (Tag) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| eCRF | Electronic case report form (Elektronischer Erhebungsbogen, hier: Elektronisches Patiententagebuch) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency |
| ePRO | Electronic patient-reported outcome (Elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Good clinical practice (Gute Klinische Praxis) |
| ICH | International Council for Harmonisation |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IRT | Interactive Response Technology |
| ITT | Intention to treat |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IWRS | Interactive Web Response System (Interaktives Web-Dialogsystem) |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |

| | |
|----------|---|
| KI | Konfidenzintervall |
| Max | Maximum |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) |
| mg | Milligramm |
| Min | Minimum |
| mITT | Modified Intention to Treat |
| N | Anzahl der Personen |
| n | Anzahl der Personen mit Ereignis |
| n.d. | Nicht durchgeführt |
| NE | Nicht schätzbar |
| OR | Odds Ratio |
| PAIS | Proportion of Asymptomatic Influenza-Infected (RT-PCR positive) Subjects (Anteil asymptomatischer Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza) |
| PEP | Postexpositions-Prophylaxe |
| PFaSI | Proportion of Subjects Who Were Infected with Influenza Virus (RT-PCR positive) and Presented with Fever and at Least One Respiratory Symptom (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom) |
| PFaSI-TI | Proportion of Subjects Who Were Infected with Influenza Virus (RT-PCR positive) and Presented with Fever and at Least One Respiratory Symptom by Treatment of Influenza Virus Infection for Index Patients (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom in Abhängigkeit der Behandlung des Index-Patienten) |
| PFoSI | Proportion of Subjects Who Were Infected with Influenza Virus (RT-PCR positive) and Presented with Fever or at Least One Influenza Symptom (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom) |
| PIIS | Proportion of Subjects with Influenza Virus Infection (RT-PCR positive) regardless of body temperature or influenza symptoms (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen) |
| PPS | Per Protocol Set (Per-Protokoll-Set) |
| PT | Preferred Term nach MedDRA |
| RCT | Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie) |
| RKI | Robert Koch-Institut |

| | |
|--------|---|
| RMST | Restricted Mean Survival Time (Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit) |
| RNA | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure) |
| RR | Relatives Risiko |
| RT-PCR | Reverse Transcriptase Polymerase Chain reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standarderror (Standardfehler) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTE | Time-to-event (Zeit bis zu einem Ereignis) |
| TTFaSI | Time from Study Treatment to the Time When Fever, at Least One Respiratory Symptom and Influenza Virus Infection (RT-PCR positive) Were All Observed (Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber, mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza) |
| TTFoSI | Time from Study Treatment to the Time When Fever or at Least One Influenza Symptom and Influenza Virus Infection (RT-PCR positive) Were Observed (Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| 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 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 0)

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.¹

Baloxavir marboxil (Xofluza[®], Kurzform Baloxavir) ist zur Postexpositions-Prophylaxe (PEP) einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren zugelassen. Die Anwendung von Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen erfolgen (1). Baloxavir ist das erste zugelassene Präparat der neuen antiviralen Wirkstoffklasse der Cap-abhängigen Endonuklease-Inhibitoren, die den Vermehrungszyklus von Influenzaviren bereits auf der Ebene der viralen RNA-Replikation hemmen.

Die saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse, nach § 7 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtige Erkrankung (2), die sich klinisch nach einer kurzen Inkubationszeit von 1-2 Tagen manifestiert. Sie betrifft jedes Jahr unterschiedlich große Teile der Bevölkerung und ist von großer Bedeutung für die Gesellschaft, da sie in schweren Saisons zu einer deutlichen Mehrbelastung der Wirtschaft durch Krankheitstage und Krankheitskosten sowie zu Übersterblichkeit führt. Eine begründete Annahme ist, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität eines Patienten steht (3, 4). Damit ist es aus der gesellschaftlichen Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch Verkürzung der infektiösen Phase zu senken. Daher kommen Präventionsbemühungen im Rahmen einer PEP eine besonders herausragende Rolle zu.

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Baloxavir im Anwendungsgebiet PEP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beobachtendes Abwarten im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung basiert auf Daten aus der pivotalen, randomisierten kontrollierten (RCT) BLOCKSTONE. BLOCKSTONE ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie mit paralleler Gruppenteilung und einer Studiendauer von 15 Tagen. Bei der RCT handelt es sich um Evidenz der Stufe 1b.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand des PICO-Schemas (Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt)) in Tabelle 4-1 dargestellt.

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabelle 4-1: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir anhand des PICO-Schemas

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|---|
| Population | Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen | Abweichende Populationen |
| Intervention | Baloxavir gemäß Zulassung | Abweichende Interventionen |
| Vergleichstherapie | Beobachtendes Abwarten | Abweichende Vergleichstherapien |
| Endpunkt | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit oder Mortalität | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet |
| Studientyp | RCT | Abweichender Studientyp (Nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien) |
| Publikationstyp | Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister | Andere Publikationstypen (z.B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts) oder Studienregistereintrag ohne Ergebnisse |
| Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; PICO: Population, Intervention, Comparator (Vergleichstherapie), Outcome (Endpunkt); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. | | |

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts vorgenommen (5, 6). Die RCT BLOCKSTONE erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ der Aussagesicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Baloxavir ist das erste Arzneimittel zur PEP der Influenza, das für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ konsistent einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Baloxavir in der Domäne Morbidität zeigt, dem keine Nachteile in der Domäne Verträglichkeit gegenüberstehen (Tabelle 4-51). In der RCT BLOCKSTONE erfüllt Placebo die Anforderungen an die ZVT „beobachtendes Abwarten“.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für die Analysepopulation aus BLOCKSTONE

| Endpunkt | Effektschätzer [95 %-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens | Effekt |
|---|--|--|--------|
| Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen | | | |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber <u>und</u> mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,11 [0,04; 0,29] p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑ |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber <u>oder</u> mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,17 [0,09; 0,32] p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑ |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,33 [0,22; 0,49] p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑ |
| ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko. Quellen: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (7); Tabelle 4-50 | | | |

Baloxavir zeigt im Vergleich zur ZVT:

- einen deutlich geringeren Anteil an Personen, der sich bei den Index-Patienten mit Influenza angesteckt hat:
 - Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Baloxavir. Das Risiko, an Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom zu erkranken, ist um 89 % reduziert.
 - Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Baloxavir. Das Risiko, an Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom zu erkranken, ist um 83 % reduziert.

- Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen“ (PIIS) zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Baloxavir. Das Risiko, an Influenza unabhängig von der Körpertemperatur und Symptomen zu erkranken, ist um 67 % reduziert (Tabelle 4-2).

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Baloxavir ist das erste Arzneimittel zur PEP der Influenza, das für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ einen Zusatznutzen in der Wirksamkeit bei einem guten Verträglichkeitsprofil zeigt. Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens wird aufgrund einer RCT mit einem Hinweis eingeschätzt. In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen zeigt Baloxavir im Anwendungsgebiet PEP im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen?

Entscheidend für die Fragestellung der PEP ist der Anteil der Personen, die sich nach Influenza-Exposition und Gabe von Baloxavir nicht beim Index-Patienten anstecken.

Die Nutzenbewertung basiert auf der Zulassungsstudie BLOCKSTONE, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie mit paralleler Gruppenzuteilung und einer Studiendauer von 15 Tagen.

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung relevante Population umfasst Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen.

Für die Teilpopulation Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, die ebenfalls in BLOCKSTONE eingeschlossen war, hatte der G-BA eine antivirale Therapie als ZVT festgelegt. Da dazu keine Daten vorliegen, wird diese Teilpopulation im Folgenden nicht dargestellt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Dosierung von Baloxavir. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung ist abhängig vom Gewicht und besteht aus einer Einmalgabe von 40 mg oder 80 mg Baloxavir. Diese sollte nach engem Kontakt mit einer Person, die eine Influenza hat oder bei der eine Influenza vermutet wird, so schnell wie möglich innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome eingenommen (1).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 24.04.2020 für das Anwendungsgebiet PEP für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen beobachtendes Abwarten als ZVT benannt (8). Für die Population ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen stellt ein Vergleich gegen Placebo zum Zwecke der Verblindung im Vergleichsarm eine angemessene Umsetzung der ZVT beobachtendes Abwarten dar (8).

Endpunkte

Die Nutzenbewertung wird auf Basis werttragender patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
 - Todesfälle (Erhoben in der Kategorie Verträglichkeit)
- Morbidität
 - Endpunkte zu krankheitsbedingten Einzel- und/oder Begleitsymptomen:
 - Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI)
 - Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI)
 - Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS)
- Verträglichkeit.

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baloxavir im Vergleich zur ZVT soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Es wird eine RCT, BLOCKSTONE, mit Evidenz der Stufe 1b eingeschlossen.

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 Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Baloxavir herangezogen werden (Tabelle 4-3), ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein und Ausschlusskriterien für RCT mit Baloxavir

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|---------------------------|--|----|---|----|
| Population | Personen ab 12 Jahren mit Influenza ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen | E1 | Abweichende Populationen | A1 |
| Intervention | Baloxavir gemäß Zulassung | E2 | Abweichende Interventionen | A2 |
| Vergleichstherapie | Beobachtendes Abwarten | E3 | Abweichende Vergleichstherapien | A3 |
| Endpunkt | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen oder Mortalität | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | RCT | E5 | Abweichender Studientyp (Nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien) | A5 |
| Publikationstyp | Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister | E6 | Andere Publikationstypen (z.B. narrative Übersichtsartikel, Comments, Letter to the editor, Conference Abstracts) oder Studienregistereintrag ohne Ergebnisse | A6 |

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, 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 0) 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 systematische bibliografische Literaturrecherche für RCT mit Baloxavir im Anwendungsgebiet mit Stand vom 22.11.2020 wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie

in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken sowie die Suchoberfläche optimiert. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von PubMed und die Embase eigene Syntax, die an OVID angelehnt ist, abgefragt. Die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. In den Cochrane-Datenbanken wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Für die Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde ein validierter Filter („The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials" in PubMed or EMBASE) verwendet (9). Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Auf eine Recherche zu Studien für indirekte Vergleiche wurde verzichtet, da eine direkt vergleichende Studie gegen die ZVT vorliegt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit Baloxavir, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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 systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit Baloxavir mit Stand vom 22.11.2020 wurde den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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 –ergebnissen². 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 0) 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.

Für die in Abschnitt 4.3.1.1.1, Tabelle 4-6 angegebene Studie des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 22.11.2020 eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt. Zudem wurde die in Anhang 4-B dokumentierte Suche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstract) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Anhang 4-C). Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte fand auf Volltextbasis statt. Der gesamte Auswahlprozess in allen Datenbanken wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn

mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (10). Die Bewertung der eingeschlossenen Studie BLOCKSTONE erfolgte anhand des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans und des Studienberichts, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Dazu wurden in zwei Schritten zuerst die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

A Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Person/Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung nicht berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

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 0, 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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive Addenda und zusätzlicher Analysen werden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

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.

Patientencharakteristika

Folgende demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in der pivotalen Studie BLOCKSTONE erhoben:

- Demografische und allgemeine Charakteristika
 - Alter
 - Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI)
 - Geschlecht
 - Lebensstil
 - Ethnie/Ethnische Gruppe
 - Beziehung zum Index-Patienten
 - Raucherstatus
 - Impfstatus Influenza
 - Hochrisiko-Faktoren
- Krankheitscharakteristika
 - Zeit vom Beginn der Influenzavirusinfektion des Index-Patienten bis zur Einwilligung der Haushaltskontaktpersonen (Bezeichnung für die Haushaltskontaktpersonen im Dossier „Personen“)
 - Influenza Virus-(Sub)typ durch RT-PCR

Außerdem werden Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen gemacht.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte basiert auf einer Hauptanalyse und ggf. ergänzenden Analysen. Die Hauptanalyse stellt dabei die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar. In den Übersichten zu den Endpunkten in Abschnitt 0 wird ihre Operationalisierung in den jeweiligen Studien dargestellt und die verwendeten statistischen Analysen aufgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
 - Todesfälle (Sicherheitsendpunkt)
Bewertung: Todesfälle sind nach der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (11).
- Morbidität
 - Endpunkte zu krankheitsbedingten Einzel- und/oder Begleitsymptomen:
 - Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI)
 - Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI)
 - Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS)
 - Bewertung: Laut G-BA sind krankheitsbedingte Endpunkte bei der Prävention der Influenza wie z.B. Einzel- und/oder Begleitsymptome (z.B. Fieber, Schmerzen, Fatigue) und Komplikationen (z.B. Pneumonien) patientenrelevant (8).
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit in Form von Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE), Behandlungsabbruch wegen UE
 - Spezifische Verträglichkeit in Form von UE von besonderem Interesse (AESI)
 - Bewertung: UE sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und werden daher als patientenrelevant erachtet. Nach AM-NutzenV sind Endpunkte zur Verträglichkeit patientenrelevant (11).

Statistische Analysen

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der auf die zulassungskonforme Analysepopulation (Ausschluss der Personen < 12 Jahre und der Personen mit Hochrisiko-Faktoren) eingeschränkte modified intention to treat (mITT)-Population mit allen Personen von Influenza-infizierten Index-Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten und für die außer den Ausgangsdaten Wirksamkeitsdaten vorlagen. Die Personen wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Sicherheitspopulation mit allen Personen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten - unabhängig davon, in welchen Arm sie randomisiert worden waren. Für diese Auswertungen wurden die Personen derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“). Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der

Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Zeit vom Beginn der Influenzavirusinfektion des Index-Patienten bis zur Einwilligung der Personen und Behandlung des Index-Patienten (Baloxavir, andere Medikation) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der Stratifizierungsfaktor Alter der Personen wurde nicht mit in das Modell als Faktor aufgenommen, da für das vorliegende Dossier nur Personen ab 12 Jahren betrachtet wurden. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Analyse binärer Endpunkte

Die Anteile der mit dem Influenzavirus infizierten Personen und die zugehörigen 95 %-KI wurden gemäß statistischem Analyseplan (SAP) unter Anwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (7).

In Anlehnung an das IQWiG Methodenpapier wurde beim Auftreten von Nullzellen der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert (7). Dies wurde nur durchgeführt, wenn mindestens zehn Ereignisse in einer der beiden Vergleichsarme oder in einer der Subgruppen aufgetreten waren.

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wurde für das relative Risiko angegeben.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt, gemäß SAP mittels modifiziertem Poisson-Regressionsansatz. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: Alter) in das Modell einbezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Time-to-Event-Analysen (TTE)

Für die im Rahmen der Sensitivitätsanalysen durchgeführten TTE-Analysen wurde die im SAP geplante „Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit“ (RMST, Restricted Mean Survival Time) bis Tag 10 betrachtet. Dafür wurde für jede Behandlungsgruppe die Fläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis zu Tag 10 berechnet. Angegeben werden die Anzahl der Ereignisse, RMST inklusive Standardfehler (SE) und 95 %-KI sowie die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen inklusive SE, 95 %-KI und p-Wert basierend auf einer stratifizierten Analyse

gemäß SAP. Kurven des Influenza-Infektionsanteils basierend auf der Zeit ab der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ereignis wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode erstellt.

In dieser 15 Tage dauernden Studie ist von Interesse, ob sich eine Person angesteckt hat. Die Frage, wann sie sich angesteckt hat, ist nachrangig/nicht relevant. Daher erfolgte die Interpretation der Ergebnisse auf Grundlage der Analyse binärer Endpunkte, die TTE-Analysen werden nur supportiv betrachtet.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte) (7). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der gleichen Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden mehrfache Ereignisse einer Person unterschiedlichem Schweregrad in der jeweils schwersten Kategorie für die Auswertung berücksichtigt, so dass sich für niedrigere Kategorien geringfügig veränderte, geringere Personenzahlen ergeben können. Die Tabellen zu den eigenen Berechnungen finden sich in Anhang 4-G.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS[®] mit ‚PROC GENMOD‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden mit einem Likelihood-Ratio-Test auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

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 Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} 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.

Nicht zutreffend, da es nur eine pivotale Studie gibt.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im SAP waren keine Sensitivitätsanalysen präspezifiziert.

Die Analyse des primären Endpunktes (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI)) wird auf Personen der mITT eingeschränkt, die zu Studienbeginn selbst nicht mit dem Influenzavirus infiziert waren (RT-PCR negativ), deren Index-Patient jedoch infiziert war (RT-PCR positiv).

Die TTE-Analysen unter Verwendung der RMST werden für die folgenden beiden Endpunkte durchgeführt (siehe 4.2.5.2 Time-to-Event-Analysen):

- Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI)
- Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI)

Für die Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen betrachtet.

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. Subgrup-

penanalysen 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.

Subgruppenanalysen für die Analysepopulation wurden durchgeführt, um die Konsistenz des Therapieeffektes in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baloxavir über alle Personengruppen hinweg zu prüfen. Für alle Hauptanalysen der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden mindestens Subgruppenanalysen für die nach SGB V relevanten Subgruppen durchgeführt, sofern möglich. Für die Wirksamkeitsendpunkte werden Subgruppenanalysen zu den Stratifikationsfaktoren dargestellt (Zeit vom Beginn der Influenzavirusinfektion des Index-Patienten bis zur Einwilligung der Personen und Behandlung des Index-Patienten). Tabelle 4-4 gibt eine Übersicht über die in der pivotalen Studie untersuchten Subgruppen und deren Trennpunkte. In Kapitel 4.3.1.3.2 sind die stratifizierten und in Anhang 4-G die unstratifizierten Subgruppenergebnisse zu finden.

Tabelle 4-4: Subgruppen in der RCT BLOCKSTONE

| Subgruppe | Trennpunkte |
|--|--|
| Geschlecht | männlich, weiblich |
| Alter des Index-Patienten (Auswertung 1) | < 6 Jahre, ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre |
| Alter des Index-Patienten (Auswertung 2) | < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre |
| Virustiter des Index-Patienten an Tag 1 | < medianem Wert oder ≥ medianem Wert |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) – des Index-Patienten (Auswertung 1) | A/H1pdm, A/H3, B, Sonstige |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) – des Index-Patienten (Auswertung 2) | A, B, Sonstige |
| Zeit vom Beginn der Influenzainfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person | < 24 Stunden, ≥ 24 Stunden |
| Impfstatus des Index-Patienten | ja, nein |
| Impfstatus der Person | ja, nein |
| Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 1) | Baloxavir, andere Medikation |
| Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 2) | Baloxavir, Oseltamivir, andere Medikation |
| Raucherstatus der Person | Raucher, Nicht-Raucher |
| Die Subgruppe „geografische Region“ wurde nicht erhoben, da BLOCKSTONE nur in Japan durchgeführt wurde. Abkürzung: RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. | |

Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte

Geschlecht

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA in der Dossievorlage (Modul 4) gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen „männlich, weiblich“ unterschieden.

Alter

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf das Alter wird vom G-BA in der Dossievorlage (Modul 4) gefordert. Da im Dossier entsprechend der Zulassung nur die Teilpopulation der Personen ab 12 Jahren dargestellt wird, entfällt diese Subgruppe für die Personen. Der Trennpunkt ist die Altersgrenze von 12 Jahren. Diese ist in dem SAP/Studienprotokoll von BLOCKSTONE präspezifiziert. Für die Index-Patienten wurden die präspezifizierten Trennpunkte „< 6 Jahre, ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre“ *post hoc* zusammengefasst.

Länder und Zentrumseffekte

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf Länder und Zentrumseffekte wird vom G-BA in der Dossiervorlage (Modul 4) gefordert. Subgruppenanalysen im Hinblick auf Länder und Zentrumseffekte wurden nicht untersucht. Da die Studie nur in Japan durchgeführt wurde, entfällt die Untersuchung des Ländereffektes. Für eine belastbare Analyse zu Zentrumseffekten müssen ausreichend hohe Patientenzahlen, d.h. mehr als zehn Personen pro Studienarm vorhanden sein. Da 49 von 52 Zentren (94,2 %) weniger als zehn Personen pro Studienarm eingeschlossen hatten (12), wird diese Auswertung nicht durchgeführt.

Virustiter des Index-Patienten

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „< medianem Wert, ≥ medianem Wert“.

Influenzavirus Typ (RT-PCR)

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „A/H1pdm, A/H3, B“ sowie der weitere Trennpunkt „A, B“.

Zeit vom Beginn der Influenzainfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „< 24 Stunden, ≥ 24 Stunden“.

Impfstatus

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „ja, nein“.

Behandlung des Index-Patienten

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „Baloxavir, andere Medikation“ sowie der weitere Trennpunkt „Baloxavir, Oseltamivir, andere Medikation“.

Raucherstatus der Person

Der Trennpunkt zur Unterscheidung ist „Raucher, Nicht-Raucher“.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

Im Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinischen-biologischen Relevanz.

ad a)

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen
- Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Die Anzahl der berücksichtigten, inhaltlich sinnvollen Interaktionstests ist in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests in der RCT BLOCKSTONE

| | Mortalität | Morbidität | Verträglichkeit | Insgesamt |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Anzahl der Endpunkte | 1 | 3 | 9 | 13 |
| Anzahl der Subgruppen | 4 | 12 | 4 | - |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal | 4 | 36 | 36 | 76 |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a | 0 | 24 | 4 | 28 |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ | 0,0 | 1,2 | 0,2 | 1,4 |

a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Personen beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige Konfidenzintervall nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.
Abkürzung: α : Alpha.

Damit ergeben sich insgesamt 28 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit [$\alpha = 0,05$ (zweiseitig) und $k =$ Anzahl der Vergleiche] einem Niveau von mehr als 76,2 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung etwa 75 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffektes über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Personen oder Ereignissen aufweisen.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird. Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten, überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begrün-

det werden. Allerdings lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

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 Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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).

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

Nicht zutreffend

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 0 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 0)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Baloxavir

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer ggf. Daten-schnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|----------------------------------|--|
| BLOCKSTONE JapicCTI-184180 EudraCT 2020-000696-20 TrialTroveID- 336567 1719T0834 | ja | ja | abgeschlossen | 15 Tage | Baloxavir Einmalgabe < 12 Jahre: < 10 kg KG: 1 mg/kg (2 % Granulat) 10 kg bis < 20 kg KG: 10 mg (2 % Granulat) 20 kg bis < 40 kg KG: 20 mg (eine 20 mg Tablette) ≥ 40 kg KG: 40 mg (zwei 20 mg Tabletten) ≥ 12 Jahre: < 80 kg KG: 40 mg (zwei 20 mg Tabletten) ≥ 80 kg KG: 80 mg (vier 20 mg Tabletten) Placebo |
| Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm. Quelle: (5) | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 22.11.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend | - |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

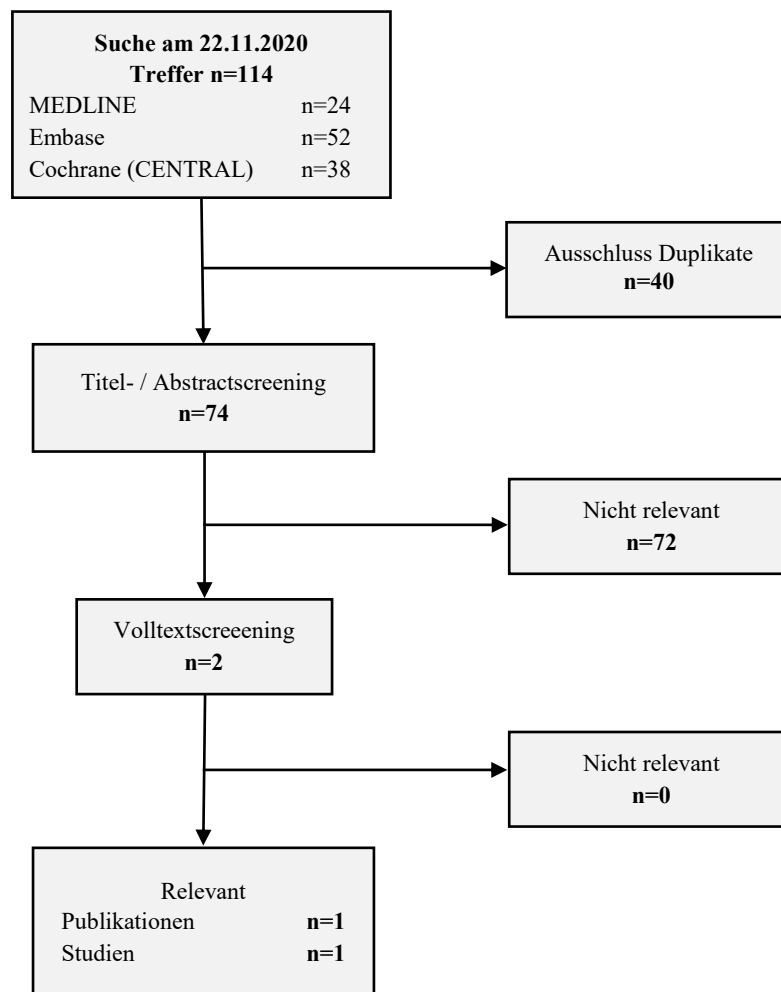


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Baloxavir

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Baloxavir in der Indikation PEP hat den Stand vom 22.11.2020 in allen drei beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A (A1) dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 114 Treffer. Nach Ausschluss von 40 Duplikaten wurden die verbliebenen 74 Treffer einem Screeningprozess unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden. Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuft Dokumente sind zwei Treffer verblieben, die anhand der Volltexte beurteilt und als relevant eingestuft wurden (siehe Abbildung 1). Dabei handelt es sich um einen Studieneintrag (Cochrane CENTRAL) und eine Publikation zu der Studie BLOCKSTONE.

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Baloxavir

| 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) |
|--|---|---|---|--|
| BLOCKSTONE JapicCTI-184180 EudraCT 2020-000696-20 TrialTroveID- 336567 1719T0834 | ICTRP Search Portal (13) EU Clinical Trials Register (14) | ja | Ja (15) | abgeschlossen |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzung: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p> | | | | |

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

Die Informationen in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 22.11.2020.

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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Baloxavir

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend | - | - | - | - |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Es wurden keine Studien identifiziert. Die Informationen in der Tabelle 4-9 haben den Stand vom 22.11.2020.

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 4-10: Studienpool – RCT mit Baloxavir

| 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]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| Placebo-kontrolliert | | | | | | |
| BLOCK-STONE | ja | ja | nein | ja (6) | ja (13, 14, 16) | ja (15) |
| Aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| - | | | | | | |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT mit Baloxavir

| 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 |
|---|--|--|---|---|---|---|
| BLOCKSTONE | RCT, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert, multizentrische vergleichende Phase 3 Studie | Personen < 12 Jahre Personen ≥ 12 Jahre | Randomisiert: N = 752: Baloxavir-Gruppe: N = 375 Placebo-Gruppe: N = 377 mITT Population: Baloxavir-Gruppe: N = 374 Placebo-Gruppe: N = 375 | Eintägige Behandlungsphase 14-tägige Nachbeobachtungsphase | Japan (52 Studienzentren) 09.11.2018- 25.03.2019 | Primärer Endpunkt: Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) Sekundäre Endpunkte: Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) Anteil asymptomatischer Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (PAIIS) Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI) Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (respiratorisch oder symptomatisch) und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI) |
| Abkürzungen: mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Personen; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; Quelle: (6). | | | | | | |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Baloxavir

| Studie | Baloxavir-Gruppen | Placebo-Gruppe | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|--|--|--|
| BLOCKSTONE | <p>Personen < 12Jahre <u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 10 kg: Baloxavir 2 % Granulat 1 mg/kg (50 mg Granulat/kg KG) • KG 10 - < 20 kg: Baloxavir 2 % Granulat 10 mg (0,5 g Granulat [1 Päckchen]) • KG 20 - < 40 kg: Einmalgabe, 1 x 20 mg Baloxavir Tablette, oral • KG ≥ 40 kg: Einmalgabe, 2 x 20 mg Baloxavir Tabletten, oral <p>Personen ≥ 12 Jahre <u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 80 kg: Einmalgabe 2 x 20 mg Baloxavir, oral • KG ≥ 80 kg: Einmalgabe 4 x 20 mg Baloxavir, oral <p>Dauer der Behandlung: Einzeldosis Baloxavir (20 mg Tabletten oder 2 %iges Granulat) oder Placebo an Tag 1 in Abhängigkeit von Alter und Gewicht der Person bei der Voruntersuchung</p> | <p>Personen < 12Jahre <u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 10 kg: Placebo Granulat 1 mg/kg (50 mg Granulat/kg KG) • KG 10 - < 20 kg: Placebo Granulat 10 mg (0,5 g Granulat [1 Päckchen]) • KG 20 - < 40 kg: Einmalgabe, 1 Placebo Tablette, oral • KG ≥ 40 kg: Einmalgabe, 2 Placebo Tabletten, oral <p>Personen ≥ 12 Jahre <u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 80 kg: Einmalgabe 2 Placebo zu Baloxavir, oral • KG ≥ 80 kg: Einmalgabe, 4 Placebo zu Baloxavir, oral | <p>Nichtzulässige Therapien: Rezeptpflichtige und rezeptfreie Medikamente oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Einwilligung (Informed Consent) bis zum Ende der Untersuchungen an Tag 11 oder der Untersuchungen bei vorzeitiger Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antipyretika/Analgetika* • Medikamente gegen Influenza** • Kortikosteroide • Immunsuppressive Substanzen* • Influenzaimpfstoffe • Andere Studienmedikationen <p>* Nur systemische (oral, Injektion, rektal oder Einlauf) und nasale Formulierungen waren verboten ** Einschließlich pflanzlicher Arzneimittel mit der Indikation für Influenzavirusinfektion wie Mao-to</p> <p>Die Verwendung von Influenzamedikamenten und Antipyretika/Analgetika war erlaubt, wenn eine Influenza diagnostiziert wurde, Influenza-ähnliche Symptome oder UE auftraten und der Prüfarzt die Einnahme für notwendig befand.</p> |
| <p>Abkürzungen: g: Gramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: (6)</p> | | | |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Gesamtstudienpopulationen und der Analysepopulation der Personen - RCT mit Baloxavir

| BLOCKSTONE | | Gesamtstudienpopulation | | Analysepopulation | |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | Baloxavir | Placebo | Baloxavir | Placebo |
| | | N = 374 n (%) | N = 375 n (%) | N = 275 n (%) | N = 274 n (%) |
| Alter (Jahre) | n | 374 | 375 | 275 | 274 |
| | Mean | 33,5 | 33,6 | 38,5 | 38 |
| | SD | 15,8 | 17 | 8,8 | 9,3 |
| | Min | 1 | 1 | 12 | 12 |
| | Median | 37 | 38 | 40 | 39 |
| | Max | 87 | 85 | 62 | 64 |
| Gewicht (kg) | n | 374 | 375 | 275 | 274 |
| | Mean | 51,62 | 51,28 | 57,87 | 57,00 |
| | SD | 17,16 | 17,72 | 11,90 | 11,47 |
| | Min | 10,3 | 8 | 23,7 | 32,5 |
| | Median | 52,95 | 52,3 | 55,9 | 54,8 |
| | Max | 96,8 | 113,4 | 96,8 | 101,5 |
| | < 10 | 0 | 1 (0,3) | | |
| | ≥ 10 bis < 20 | 19 (5,1) | 30 (8,0) | | |
| ≥ 20 bis < 40 | 57 (15,2) | 43 (11,5) | 9 (3,3) | 7 (2,6) | |
| ≥ 40 bis < 80 | 280 (74,9) | 283 (75,5) | 251 (91,3) | 254 (92,7) | |
| ≥ 80 | 18 (4,8) | 18 (4,8) | 15 (5,5) | 13 (4,7) | |
| BMI (kg/m ²) | n | 374 | 375 | 275 | 274 |
| | Mean | 21,43 | 21,44 | 22,44 | 22,24 |
| | SD | 4,29 | 4,39 | 3,83 | 3,8 |
| | Min | 11,6 | 12,4 | 13,2 | 15 |
| | Median | 20,95 | 20,9 | 21,8 | 21,35 |
| | Max | 36,2 | 37,8 | 36,2 | 37,8 |
| Geschlecht | Männlich | 77 (20,6) | 85 (22,7) | 42 (15,3) | 44 (16,1) |
| | Weiblich | 297 (79,4) | 290 (77,3) | 233 (84,7) | 230 (83,9) |
| Ethnische Gruppe | Nicht Hispanics oder Latinos | 374 (100,0) | 375 (100,0) | 275 (100,0) | 274 (100,0) |
| Ethnie | Asiat | 374 (100,0) | 375 (100,0) | 275 (100,0) | 274 (100,0) |
| Lebensweise | n | 374 | 375 | 275 | 274 |
| | Student | 81 (21,7) | 89 (23,7) | 15 (5,5) | 23 (8,4) |
| | Berufstätiger | 223 (59,6) | 208 (55,5) | 208 (75,6) | 194 (70,8) |
| | Sonstiges | 70 (18,7) | 78 (20,8) | 52 (18,9) | 57 (20,8) |
| Beziehung zum Index-Patienten | n | 374 | 375 | 275 | 274 |
| | Eltern | 267 (71,4) | 252 (67,2) | 245 (89,1) | 240 (87,6) |
| | Geschwister | 83 (22,2) | 89 (23,7) | 15 (5,5) | 22 (8,0) |
| | Kind | 5 (1,3) | 10 (2,7) | 3 (1,1) | 3 (1,1) |
| | Ehepartner | 13 (3,5) | 14 (3,7) | 9 (3,3) | 6 (2,2) |
| Andere | 6 (1,6) | 10 (2,7) | 3 (1,1) | 3 (1,1) | |

| BLOCKSTONE | | Gesamtstudienpopulation | | Analysepopulation | |
|--|-----------------|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | | Baloxavir | Placebo | Baloxavir | Placebo |
| | | N = 374 n (%) | N = 375 n (%) | N = 275 n (%) | N = 274 n (%) |
| Raucherstatus der Person | Raucher | 38 (10,2) | 37 (9,9) | 34 (12,4) | 35 (12,8) |
| | Nicht-Raucher | 336 (89,8) | 338 (90,1) | 241 (87,6) | 239 (87,2) |
| Influenza Impfstatus innerhalb der letzten sechs Monate | ja | 131 (35,0) | 124 (33,1) | 99 (36,0) | 90 (32,8) |
| | nein | 243 (65,0) | 251 (66,9) | 176 (64,0) | 184 (67,2) |
| Hochrisiko-Faktoren | Vorhanden | 46 (12,3) | 52 (13,9) | 0 | 0 |
| | Nicht vorhanden | 328 (87,7) | 323 (86,1) | 275 (100) | 274 (100) |
| Zeit vom Beginn der Influenza-infektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person | < 24 | 272 (72,7) | 271 (72,3) | 199 (72,4) | 199 (72,6) |
| | ≥ 24 | 102 (27,3) | 104 (27,7) | 76 (27,6) | 75 (27,4) |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) | Positiv | 26 (7,0) | 36 (9,6) | | |
| | A/H1N1pdm | 2 (0,5) | 11 (2,9) | 1 (0,4) | 7 (2,6) |
| | A/H3NX | 16 (4,3) | 16 (4,3) | 14 (5,1) | 9 (3,3) |
| | A/ND | 8 (2,1) | 9 (2,4) | 6 (2,2) | 6 (2,2) |
| | Negativ | 348 (93,0) | 339 (90,4) | 254 (92,4) | 252 (92,0) |

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Personen; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SD: Standardabweichung.
Quellen: (6, 17)

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.

Fragestellung

BLOCKSTONE untersuchte die Wirksamkeit von Baloxavir in der zulassungskonformen Analysepopulation bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zu Placebo.

Interventionen

In BLOCKSTONE erhielt die für das Dossier relevante Population von Personen ab 12 Jahren (Haushaltskontaktperson von an Influenza erkrankten Index-Patienten) als Einmalgabe in Abhängigkeit vom KG 40 mg oder 80 mg Baloxavir oder Placebo (Tabelle 4-12).

Vergleichstherapie

Für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ist beobachtendes Abwarten ZVT. Aus den Studienvorgaben lässt sich ableiten, dass die Vorgaben für den Placebo-Arm als beobachtendes Abwarten gewertet werden können. Die Beobachtung der Personen erfolgte laut Angaben im Studienprotokoll durch tägliche Einträge in das elektronische Tagebuch. Zudem war für alle Personen eine adäquate Nachbeobachtung von 14 Tagen sichergestellt (6). Laut G-BA ist für die Studienpopulation ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein Vergleich gegen Placebo zum Zwecke der Verblindung im Vergleichsarm eine angemessene Umsetzung der ZVT beobachtendes Abwarten (8).

Studienziele

Das Ziel der Studie BLOCKSTONE war der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit einer Einzeldosis Baloxavir im Vergleich zu Placebo zur Postexpositionsprophylaxe einer Influenzavirusinfektion bei Personen, die durch Influenza-infizierte Patienten im gleichen Haushalt exponiert waren. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) unter Baloxavir im Vergleich zu Placebo. Weiterhin sollten die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden.

Studiendesign

BLOCKSTONE ist eine wie geplant abgeschlossene, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase 3 Studie mit paralleler Gruppenzuteilung. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 in zwei Studienarme zu Baloxavir oder Placebo mit einer Studiendauer von 15 Tagen. Die Dosierung von Baloxavir bzw. Placebo erfolgte in Abhängigkeit vom KG wie in Tabelle 4-12 beschrieben. Für jede Altersgruppe erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der Zeit vom Beginn der Influenzavirusinfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person (< 24 Stunden, ≥ 24 Stunden), Behandlung des Index-Patienten (Baloxavir, anderes Medikament) und Alter der Person (< 12 Jahre, ≥ 12 Jahre). Es wurden insgesamt N = 752 Personen in 52 Studienzentren in Japan randomisiert. Die Studienphasen umfassten eine eintägige Behandlungsphase und eine 14-tägige Nachbeobachtungsphase. Details zur Studienmethodik und -verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

Studienpopulation

Tabelle 4-13 beschreibt die Demografie der Gesamtstudienpopulation (mITT-Population). Zur mITT Population der Studie BLOCKSTONE zählten die randomisierten Personen, die das Studienmedikament erhalten hatten und für die als Haushaltskontaktpersonen von Influenza-infizierten Index-Patienten nach Einschluss in die Studie Wirksamkeitsdaten vorlagen. Die Sicherheitspopulation entsprach der mITT-Population. Die demografischen Ausgangsdaten der Personen waren in der Gesamtstudienpopulation für beide Behandlungsgruppen in Bezug auf alle aufgeführten Parameter vergleichbar.

Mögliche Vorbehandlungen waren für BLOCKSTONE nicht definiert.

Analysepopulationen

Im vorliegenden Dossier werden gemäß Anwendungsgebiet Personen ab 12 Jahren ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen in die Analysepopulation eingeschlossen. Personen < 12 Jahren und Personen mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, für die zu der ZVT antivirale Therapie keine Studiendaten vorliegen, wurden aus der Gesamtstudienpopulation ausgeschlossen. Die Analysepopulation der Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen umfasste für die Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen für Baloxavir N = 275 (73,5 % der Gesamtstudienpopulation) und für Placebo N = 274 (73,1 % der Gesamtstudienpopulation) (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13 beschreibt die Demografie der Analysepopulation. Die Mehrheit war weiblich (84,7 % bzw. 83,9 % in der Baloxavir- bzw. der Placebo-Gruppe) und Eltern von Index-Patienten (89,1 % bzw. 87,6 %) und alle waren Asiaten. Ungefähr ein Drittel der Personen in jeder Gruppe hatte in den sechs Monaten vor dem Screening eine Influenzaimpfung erhalten (36,0 % bzw. 32,8 %). Das durchschnittliche Alter lag in der Baloxavir-Gruppe bei 38,5 Jahren (Standardabweichung (SD) 8,8, Spanne 12 bis 62 Jahre) und in der Placebo-Gruppe bei 38,0 Jahren (SD 9,3, Spanne 12 bis 64 Jahre). Die demografischen Ausgangsdaten der Personen waren in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

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

Nicht zutreffend

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien und behandlungsbezogener Aspekte bewertet.

Allgemeine Charakteristika

Die Analysepopulation umfasst männliche und weibliche Personen und deckt eine breite Altersspanne ab. Die Spanne des Gewichtes ist mit der der deutschen Bevölkerung in dem entsprechenden Alter von 12-64 Jahren von 47,1-79,2 kg vergleichbar (18). In die Studie wurden nur Asiaten eingeschlossen. Die Begründung für die Übertragbarkeit auf kaukasische Personen findet sich unter „behandlungsbezogene Aspekte“. Die Impfquote von durchschnittlich ca. 33% ist etwas höher als die in Deutschland mit 25% (Saison 2014/2015 ab 18 Jahre) (19). Die Anzahl der Raucher mit durchschnittlich 12,4 %-12,8 % (Tabelle 4-13) liegt niedriger als in Deutschland mit durchschnittlich 25,9 % (2017, Alter 15-65 Jahre) (20).

Krankheitsspezifische Kriterien

In Bezug auf die in der Saison in der pivotalen Studie vorherrschenden Virus-(Sub)typen ist die Übertragbarkeit gegeben (Tabelle 4-14). In dem Studienzeitraum von BLOCKSTONE waren sowohl in Japan als auch in Deutschland jeweils die Subtypen A/H1N1pdm und A/H3 vorherrschend. Da sich nur wenige Personen ansteckten, sind in der folgenden Tabelle die Virus-Subtypen

zusätzlich für die an Influenza erkrankten Index-Patienten angegeben. Auch wenn in BLOCKSTONE nur wenige Patienten mit dem Influenzavirus Typ B eingeschlossen waren, ist das Dosierungsschema auch für diese Personen anwendbar, da die Wirksamkeit bei Patienten mit Influenzavirus Typ B in CAPSTONE-2 nachgewiesen wurde.

Tabelle 4-14: Vergleich Virus-Subtypen in der Gesamtstudienpopulation BLOCKSTONE und in Deutschland (RT-PCR)

| BLOCKSTONE | Virus-Subtyp | Japan Personen (CSR) n/N (%) | Japan Index-Patienten (CSR) n/N (%) | Deutschland RKI (KW44/18- KW13/19) |
|------------------|--------------|---------------------------------------|--|---|
| 11/18-03/19 | A/H1N1pdm | 13/749 (1,7 %) | 356/749 (47,5 %) | 26,3 % |
| | A/H3 | 32/749 (4,3 %) | 364/749 (48,6 %) | 73,7 % |
| | A/ND | 17/749 (2,3 %) | 1/749 (0,1 %) | |
| | B Yamagata | 0/749 (0,0 %) | 5/749 (0,7 %) | 0,0 % |
| | B Victoria | | | 0,0 % |
| Quellen: (6, 21) | | | | |

Behandlungsbezogene Aspekte

Man geht davon aus, dass es keine einfache und quantifizierbare Beziehung zwischen der Pharmakokinetik von Baloxavir und dem Ausmaß der Prophylaxe gibt. Trotzdem wird angenommen, dass der Nachweis der Übertragbarkeit der klinisch relevanten Wirksamkeit von asiatischen auf nicht-asiatische Personen mittels eines holistischen Exposure-Matching Ansatzes möglich ist (22). Dabei wurden Kriterien berücksichtigt, die nicht von der Ethnie abhängig sind, wie z.B. der Wirkmechanismus von Baloxavir sowie Pharmakokinetik-Parameter wie C_{max} (maximale Plasmakonzentration), C_{24} , C_{72} und C_{240} .

In der BLOCKSTONE-Studie wurde mit der eingesetzten Dosierung für japanische Probanden im Alter von ≥ 12 Jahren und < 12 Jahren in dem Beobachtungszeitraum von 10 Tagen ein adäquater prophylaktischer Effekt nachgewiesen. Vergleicht man C_{24} , C_{72} und C_{240} von nicht-asiatischen Erwachsenen (≥ 12 Jahre aus CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2), die mit 40 mg Baloxavir behandelt wurden, mit den Werten von japanischen Probanden < 12 Jahren, war diese Dosierung trotz eines etwas geringeren medianen C_{24} -Wertes in den Therapie-Studien CAPSTONE-1 und CAPSTONE-2 wirksam. Zudem überlappten die C_{24} -Expositionsbereiche weitestgehend. Mediane C_{72} und C_{240} waren zwischen den beiden Populationen vergleichbar mit überlappenden Expositionsbereichen (23).

Daraus wird gefolgert, dass das körperrgewichtabhängige Einzeldosis-Dosierungsschema für Nicht-Asiaten (< 80 kg: 40 mg und ≥ 80 kg: 80 mg) für die PEP angemessen ist und Ergebnisse von asiatischen auf nicht-asiatische Personen übertragbar sind.

In der Gesamtschau ist die Studienpopulationen von BLOCKSTONE mit dem Personenkollektiv im deutschen Versorgungskontext vergleichbar und die Ergebnisse damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Baloxavir

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| BLOCKSTONE | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie BLOCKSTONE erfolgte mittels eines Interaktiven Web-Dialogsystems (Interactive Web Response Systems, IWRS). Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie mit paralleler Gruppenzuteilung. Aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und einer verdeckten Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Behandler und Personen waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die pivotale Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

In der Zulassungsstudie BLOCKSTONE wurden patientenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität (Sicherheitsendpunkt), Morbidität und Sicherheit erhoben. Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden wegen der kurzen Studiendauer nicht untersucht. In Tabelle 4-16 findet sich eine Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Baloxavir

| Studie | Mortalität | Morbidität | | | Verträglichkeit |
|------------|-------------------------------|---|---|---|---|
| | | Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) | Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) | Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) | |
| | Gesamtmortalität ^a | | | | Art und Häufigkeit von UE, SUE, Abbrüche wegen UE, AESI |
| BLOCKSTONE | ja | ja | ja | ja | ja |

a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Verträglichkeit erfasst und wird dort beschrieben. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalysen ausgewertet:
 Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI), eingeschränkt auf Personen, die zu Studienbeginn nicht mit Influenza infiziert waren (RT-PCR negativ), deren Index-Patient jedoch infiziert war (RT-PCR positiv)
 Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI)
 Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI)
 Abkürzungen: AESI: UE von speziellem Interesse; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE.
 Quelle: (6)

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 Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiende-

sign) 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.

Die Darstellung der Ergebnisse ist wie folgt aufgebaut:

Hauptanalysen

Die Hauptanalyse stellt die maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens dar. Die Ergebnisse der wertragenden Endpunkte für die Analysepopulation werden tabellarisch dargestellt.

Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen

Für den Endpunkt PFaSI wurde zusätzlich berechnet:

- Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI), eingeschränkt auf Personen, die zu Studienbeginn nicht mit Influenza infiziert waren (RT-PCR negativ), deren Index-Patient jedoch infiziert war (RT-PCR positiv)

Für die im Rahmen der Sensitivitätsanalysen durchgeführten TTE-Analysen wurde die im SAP geplante Restricted Mean Survival Time (RMST) bis Tag 10 betrachtet für:

- Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI)
- Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI)

Im Rahmen der TTE-Analysen wurden Kurven des Influenza-Infektionsanteils unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Diese finden sich in Anhang 4-G.

Im Folgenden werden für die wertragenden, patientenrelevanten Endpunkte, die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse dargestellt.

4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT

Die Ergebnisse sind im Kapitel 4.3.1.3.1.3 zur Verträglichkeit dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT**4.3.1.3.1.2.1 Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom**

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI)

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BLOCK-STONE | <p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Zur Beurteilung des Anteils der Haushaltkontaktpersonen eines Index-Patienten, die sich trotz PEP angesteckt hatten, wurde der primäre Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) erhoben. PFaSI war definiert als der Anteil der infizierten Personen mit Fieber $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ und mindestens einem respiratorischen Symptom (Husten oder Nasenausfluss/nasale Kongestion mit einem Schweregrad von "2, moderat" oder "3, schwer") in der Zeit von Tag 1-10 und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza.</p> <p>Der Unterschied von einer Kategorie auf der Symptomskala ist als minimal klinisch relevante Änderung (MID, minimal important difference) zu bewerten.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant. (8). Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass die oben genannten Influenza-Symptome sich per se in ihrer Bedeutung für die Personen unterscheiden lassen. Vielmehr ist die patientenindividuelle Ausprägung und Wahrnehmung dieser Einzelsymptome ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Erst die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Körpertemperatur wurde zweimal am Tag, morgens und abends, an den Tagen 1-10 gemessen. Der Schweregrad der Symptome wurde von der Person selbst auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, leicht; 2, moderat; 3, schwer) bewertet. Die Person gab diese kategoriellen Bewertungen in das eCRF (electronic case report form, elektronisches Patiententagebuch) ein.</p> <p>Imputation und Zensurierung</p> <p>Die Analysepopulation der Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen umfasste für die Wirksamkeitsauswertungen für Baloxavir N = 275 (73,5 % der Gesamtstudienpopulation) und für Placebo N = 274 (73,1 % der Gesamtstudienpopulation) Personen. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Für partiell fehlende Daten trafen folgende Konventionen zu: Wenn mindestens einer der Werte für Körpertemperatur oder der Score für die Influenza-Symptome fehlte, aber das Datum und der Zeitpunkt der Beurteilung dokumentiert waren, wurde diese fehlende Bewertung als Körpertemperatur (Achselhöhle) von $< 37,5^{\circ}\text{C}$ oder mit einem Punktwert von "0: fehlend oder 1: leicht" eines respiratorischen Symptoms zum entsprechenden Datum und Zeitpunkt bewertet. Wenn das Ergebnis der RT-PCR fehlte, aber das Datum und die Uhrzeit der Bewertung dokumentiert waren, wurde diese fehlende Bewertung zum entsprechenden Datum und Zeitpunkt als RT-PCR-negativ behandelt.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom auf Basis der Analysepopulation“ (PFaSI)</p> <p>Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen</p> <p>Personen mit einem negativen RT-PCR-Ergebnis zu Studienbeginn, die mit einem Index-Patienten mit positivem RT-PCR-Ergebnis in einem Haushalt lebten</p> <p>Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI)</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Der Endpunkt „Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza“ (TTFaSI) war definiert als die Zeit bis zum Auftreten von Fieber (axilläre Körpertemperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) und mindestens einem respiratorischen Symptom (Husten, Nasenausfluss/nasale Kongestion), das als moderat oder schwer bewertet wurde, bei positivem RT-PCR Nachweis von Influenzaviren. |
| Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mITT: modifizierte Intention-to-treat; N: Anzahl der Personen; PEP: Postexpositions-Prophylaxe; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion Quellen: (6, 24) | |

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 „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) in RCT mit Baloxavir

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BLOCKSTONE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt PFaSI lag in der Studie BLOCKSTONE eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-19: Ergebnisse „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) aus RCT mit Baloxavir

| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) - BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|---|-------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|-------------------|---------------------|
| | Baloxavir | Placebo | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Analysepopulation | 4/275 (1,5) | 37/274 (13,5) | 0,08 [0,02; 0,27] | NE | 0,11 [0,04; 0,29] | < 0,0001 |
| a: Wald Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (25) | | | | | | |

Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen

Tabelle 4-20: Anteil der Personen mit einem negativen RT-PCR-Ergebnis zu Studienbeginn und einem Index-Patienten mit positivem RT-PCR-Ergebnis

| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI), Subgruppe mit negativer RT-PCR zu Beginn - BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|---|-------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|-------------------|---------------------|
| | Baloxavir | Placebo | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Analysepopulation | 3/250 (1,2) | 29/251 (11,6) | 0,07 [0,02; 0,32] | NE | 0,10 [0,03; 0,33] | 0,0001 |
| a: Wald Test Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (26) | | | | | | |

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza“ (TTFaSI) aus RCT mit Baloxavir

| Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber, mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI) - BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|--|-------------------------------|---------------|--|-------------------------------------|-----------------------|----------|
| | | | Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (RMST) bis Tag 10, in Tagen | | | |
| | Baloxavir | Placebo | Mittelwert (SE) [95 %-KI] | Mittelwert-differenz (SE) [95 %-KI] | p-Wert | |
| Analysepopulation | 4/275 (1,5) | 37/274 (13,5) | 10 (0,01) [10,0; 10,0] | 9,1 (0,14) [8,9; 9,4] | 0,9 (0,14) [0,6; 1,1] | < 0,0001 |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen, RMST: Restricted Mean Survival Time; SE: Standardfehler; Quelle: (27) | | | | | | |

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“

In der Hauptanalyse zeigt Baloxavir einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. In der Studie BLOCKSTONE hatten Personen unter Baloxavir ein um 89 % vermindertes Risiko, an einer mit RT-PCR nachweisbaren Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom zu erkranken (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,29]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-19).

In der Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Personen mit negativer RT-PCR zu Beginn und einem positiven RT-PCR Index-Patienten, die trotz PEP an einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom erkrankten, war das Risiko unter Baloxavir 90 % niedriger als unter Placebo (RR: 0,10; [95 %-KI: 0,03; 0,33]; $p = 0,0001$) (Tabelle 4-20).

In der Sensitivitätsanalyse TTFaSI betrug die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit in Tagen (RMST) von dem Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation bis zu dem Zeitpunkt, an dem Fieber, mindestens ein Atemwegssymptom und eine Influenza-Infektion (RT-PCR-positiv) bis zum Tag 10 beobachtet wurden, 10,0 Tage ([95 %-KI: 10,0; 10,0]) in der Baloxavir-Gruppe und 9,1 Tage ([95 %-KI: 8,9; 9,4]) in der Placebo-Gruppe. Die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,9 Tage (SE 0,14) ([95 %-KI: 0,6; 1,1]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-21; Anhang 4-G).

Die Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.2.2 Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI)

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BLOCK-STONE | <p>Klinische Relevanz und Patientenrelevanz</p> <p>Zur Beurteilung des Anteils der Haushaltskontaktpersonen eines Index-Patienten, die sich trotz PEP angesteckt hatten, wurde der patientenberichtete, sekundäre Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) erhoben.</p> <p>PFoSI war definiert als Anteil infizierter Personen mit Fieber $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ oder mindestens einem Influenza-Symptom (Husten oder Nasenausfluss/nasale Kongestion oder symptomatisch (Kopfschmerzen oder Fieber/Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen oder Müdigkeit) mit einem Schweregrad von "2, moderat" oder "3, schwer") in der Zeit von Tag 1-10 und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza.</p> <p>Der Unterschied von einer Kategorie auf der Symptomskala ist als minimal klinisch relevante Änderung (MID, minimal important difference) zu bewerten.</p> <p>Für den G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant (8). Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass die oben genannten Influenza-Symptome sich grundsätzlich in ihrer Bedeutung für die Personen unterscheiden lassen. Vielmehr ist die individuelle Ausprägung und Wahrnehmung dieser Einzelsymptome ausschlaggebend für die individuelle Krankheitslast. Erst die zusammenfassende Betrachtung der Einzelsymptome ermöglicht einen Vergleich von Krankheitsverläufen mit unterschiedlichen Symptommustern.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Körpertemperatur wurde zweimal am Tag, morgens und abends, an den Tagen 1-10 gemessen. Der Schweregrad der Symptome wurde von den Personen selbst auf einer 4-Punkte-Skala (0, keine; 1, leicht; 2, moderat; 3, schwer) bewertet. Die Person gab diese kategoriellen Bewertungen in das eCRF ein.</p> <p>Imputation und Zensierung</p> <p>Die Analysepopulation der Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen umfasste für die Wirksamkeitsauswertungen für Baloxavir N = 275 (73,5 % der Gesamtstudienpopulation) und für Placebo N = 274 (73,1 % der Gesamtstudienpopulation) Personen. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Für partiell fehlende Daten trafen folgende Konventionen zu: Wenn mindestens einer der Werte für Körpertemperatur oder der Score für die Influenza-Symptome fehlte, aber das Datum und der Zeitpunkt der Beurteilung dokumentiert waren, wurde diese fehlende Bewertung als Körpertemperatur (Achselhöhle) von $< 37,5^{\circ}\text{C}$ bewertet oder mit einem Punktwert von "0: fehlend oder 1: leicht" eines respiratorischen Symptoms zum entsprechenden Datum und Zeitpunkt bewertet. Wenn das Ergebnis der RT-PCR fehlte, aber das Datum und die Uhrzeit der Bewertung dokumentiert waren, wurde diese fehlende Bewertung zum entsprechenden Datum und Zeitpunkt als RT-PCR-negativ behandelt.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom</p> <p>Sensitivitätsanalysen/Ergänzende Analysen</p> <p>Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI)</p> <p>Zur Beurteilung des Ansprechens wurde der Endpunkt „Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (respiratorisch oder systemisch) und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza“ (TTFoSI) erhoben. TTFoSI war definiert als die Zeit bis zum Auftreten von Fieber (axilläre Körpertemperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) oder mindestens einem Influenza-Symptom, das als moderat oder schwer bewertet wurde, bei einem positiven RT-PCR Nachweis von Influenzaviren.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---------------------|
| Abkürzungen: eCRF: elektronisches Patiententagebuch; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mITT: modifizierte Intention-to-treat; N: Anzahl der Personen; PEP: Postexpositions-Prophylaxe; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. Quellen: (6, 24) | |

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) in RCT mit Baloxavir

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BLOCKSTONE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt PFoSI lag in der Studie BLOCKSTONE eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) aus RCT mit Baloxavir

| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) - BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|--|----------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| | Baloxavir | Placebo | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Analysepopulation | 10/275 (3,6) | 59/274 (21,5) | 0,16 [0,08; 0,33] | NE | 0,17 [0,09; 0,32] | < 0,0001 |

a: Wald Test
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;
Quelle: (28)

Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza“ (TTFoSI) aus RCT mit Baloxavir

| Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI) - BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|---|----------------------------------|------------------|---|-------------------------------------|--|----------|
| | | | Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (RMST) bis Tag 10, in Tagen | | | |
| | Baloxavir | Placebo | Mittelwert (SE) [95% KI] | | Mittelwert- differenz (SE) [95% KI] | p-Wert |
| Analysepopulation | 10/275 (3,6) | 59/274 (21,5) | Baloxavir 9,8 (0,06) [9,7; 10,0] | Placebo 8,5 (0,18) [8,2; 8,9] | 1,3 (0,19) [-1,0; 1,7] | < 0,0001 |

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen, RMST: Restricted Mean Survival Time; RT-PCR:
Quelle: (29)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“

In der Hauptanalyse hat Baloxavir bei ansonsten gesunden Personen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. In der Studie BLOCKSTONE hatten Personen unter Baloxavir ein um 83 % vermindertes Risiko, an einer mit RT-PCR nachweisbaren Influenza und zusätzlich

Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom zu erkranken (RR: 0,17; [95 %-KI: 0,09; 0,32]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-24). Die Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-25) bestätigt das Ergebnis, dass Baloxavir einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo hat.

In der Sensitivitätsanalyse TTFoSI betrug die RMST von dem Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation bis zu dem Zeitpunkt, an dem Fieber, mindestens ein Influenza-Symptom und eine Influenza-Infektion (RT-PCR-positiv) bis zum Tag 10 beobachtet wurden, 9,8 Tage ([95 %-KI: 9,7; 10,0]) in der Baloxavir-Gruppe und 8,5 Tage ([95% KI: 8,2; 8,9]) in der Placebo-Gruppe. Die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant und betrug 1,3 Tage (SE 0,19) ([95 %-KI: -1,0; 1,7]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-25, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFoSI bestätigen die Ergebnisse zum Endpunkt PFaSI.

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.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.2.3 Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von Symptomen

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen“ (PIIS)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| BLOCK-STONE | <p>Klinische Relevanz</p> <p>Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen“ (PIIS) war definiert als Personen, die unabhängig von Symptomen oder Körpertemperatur einen positiven RT-PCR Nachweis von Influenzaviren hatten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Ein Nasopharynxabstrich wurde bei den Personen vor Gabe der Studienmedikation an Tag 1 und dann an den Tagen 5, 10 und 11 (oder bei vorzeitiger Studienbeendigung vor Tag 11 an dem jeweiligen Tag) von qualifiziertem Studienpersonal entnommen. Probenentnahme, Handhabung, Etikettierung, Lagerung, Versand usw. wurden nach spezifizierten Verfahren durchgeführt.</p> <p>Imputation und Zensierung</p> <p>Die Analysepopulation der Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen umfasste für die Wirksamkeitsauswertungen für Baloxavir N = 275 (73,5 % der Gesamtstudienpopulation) und für Placebo N = 274 (73,1 % der Gesamtstudienpopulation) Personen. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten. Für partiell fehlende Daten trafen folgende Konventionen zu: Wenn das Ergebnis der RT-PCR fehlte, aber das Datum und die Uhrzeit der Bewertung dokumentiert waren, wurde diese fehlende Bewertung zum entsprechenden Datum und Zeitpunkt als RT-PCR-negativ behandelt.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur und Symptomen</p> |
| <p>Abkürzungen: N: Anzahl der Personen; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. Quellen: (6, 24)</p> | |

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) in RCT mit Baloxavir

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BLOCKSTONE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt PIIS lag in der Studie BLOCKSTONE eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS)“ aus RCT mit Baloxavir

| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) - BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|--|-------------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|
| | Baloxavir | Placebo | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Analysepopulation | 27/275 (9,8) | 81/274 (29,6) | 0,24 [0,14; 0,42] | -0,196 [-0,260; -0,132] | 0,33 [0,22; 0,49] | < 0,0001 |

a: Wald Test
 Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;
 Quelle: (30)

Beschreibung der Ergebnisse für „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur und Symptomen“

In der Hauptanalyse hat Baloxavir bei ansonsten gesunden Personen einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. In der Studie BLOCKSTONE hatten Personen unter Baloxavir

ein um 67 % vermindertes Risiko, an einer mit RT-PCR nachweisbaren Influenza, unabhängig von der Körpertemperatur und Symptomen, zu erkranken (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,22; 0,49]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-28).

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.

Nicht zutreffend

Zusammenfassung Wirksamkeit

Nach Maßgabe des G-BA sind Endpunkte zu Einzel- und/oder Begleitsymptomen bei Influenza patientenrelevant (8). In der vorliegenden pivotalen Studie BLOCKSTONE hatte Baloxavir in Bezug auf die werttragenden Endpunkte PFaSI, PFoSI und PIIS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“. Die Sensitivitätsanalysen mit den Endpunkten TTFaSI und TTFoSI bestätigen dieses Ergebnis.

4.3.1.3.1.2.4 Begleitmedikationen

Als Begleitmedikation war zur Behandlung von Influenza-Symptomen Acetaminophen/Paracetamol erlaubt (6). Diese Substanz wurde in der Baloxavir-Gruppe signifikant weniger häufig als in der Placebo-Gruppe eingesetzt (Tabelle 4-29; Anhang 4-G).

Tabelle 4-29: Einsatz der Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol

| Anteil der Personen mit Begleitmedikation Acetaminophen/Paracetamol | Personen n/N (%) | | p-Wert ^a |
|--|---------------------|-------------------|---------------------|
| | Baloxavir | Placebo | |
| Ohne Begleitmedikation | 263/275 (95,6) | 241/274 (88,0) | 0,0010 |
| Mit Begleitmedikation | 12/275 (4,4) | 33/274 (12,0) | |

a: Wilcoxon-Rangsummentest
Abkürzungen: n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen.
Quelle: Anhang 4-G

4.3.1.3.1.2.5 Resistenzen

Die Entstehung von Resistenzen gegen antivirale Medikamente wird weltweit durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und national durch das Nationale Referenzzentrum für Influenza kontinuierlich überwacht. Resistenzen gegen antivirale Wirkstoffe entstehen durch Subtyp- und Inhibitor-spezifische Punktmutationen in den Genen der therapeutischen Zielproteine (21). Die Prävalenz zirkulierender Influenzaviren mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir befindet sich sowohl in Deutschland als auch international auf gleichbleibend niedrigem Niveau (21, 31).

4.3.1.3.1.3 **Verträglichkeit - RCT**

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Verträglichkeit – aus RCT mit Baloxavir

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BLOCK-STONE | <p>Die Sicherheitspopulation setzte sich aus allen Personen zusammen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten hatten. Sie wurde nach der Behandlung analysiert, die die Personen tatsächlich erhalten hatten, und nicht nach der Behandlung, zu der sie randomisiert worden waren.</p> <p>Generelle Verträglichkeit</p> <p>Personen mit unerwünschten Ereignissen (UE)</p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) klassifiziert. Personen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Alle UE wurden durch den Prüfarzt oder einem Vertreter bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dem Schweregrad nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 5.0) und der Kausalität eingestuft.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet. Unzureichende Wirksamkeit (wie z.B. das Auftreten einer Influenzavirusinfektion) oder eine Veränderung von Influenzasymptomen nach Auftreten einer Influenzavirusinfektion wurden nicht als UE dokumentiert, außer sie wurden als schwerwiegend eingestuft.</p> <p>Personen mit UE \geq Grad 3, Personen mit UE Grad 3, Personen mit UE Grad 4, Personen mit UE Grad 5</p> <p>UE wurden gemäß der CTCAE Version 5.0 in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet.</p> <p>Personen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, das mindestens eines der folgenden ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>Wichtige medizinische Ereignisse, die möglicherweise nicht zum Tod führten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, konnten als SUE eingestuft werden, wenn sie auf der Grundlage eines angemessenen medizinischen Urteils die Personen gefährdeten und möglicherweise ein medizinisches Eingreifen erforderlich machten, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele für solche medizinischen Ereignisse waren allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erforderten, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs.</p> <p>Blutchemie Testergebnisse, die das folgende Kriterium erfüllten, galten ebenfalls als SUE:</p> <p>Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) um mehr als 3 x des oberen Grenzwertes bei gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins um mehr als 2 x des oberen Grenzwertes.</p> |

| Studie | Operationalisierung | | | | | | |
|-------------------------------|---|------|---------------------------------|-------------------------|---|-------------------------------|---|
| | <p>Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE Für Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Spezifische Verträglichkeit</p> <p>UE von besonderem Interesse (AESI) UE von besonderem Interesse sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden.</p> <p>AESI wurden durch Systemorganklassen (SOC, System Organ Class) und standardisierte MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) operationalisiert.</p> <p>Darstellung nach SOC und SMQ nach MedDRA</p> <table border="1" data-bbox="357 667 1414 875"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 667 740 719">AESI</th> <th data-bbox="740 667 1414 719">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 719 740 792">Hepatische Erkrankungen</td> <td data-bbox="740 719 1414 792">SMQ: „Drug related hepatic disorders“ (MedDRA Code: 20000006)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 792 740 875">Neuropsychiatrische Störungen</td> <td data-bbox="740 792 1414 875">SOC: “psychiatric disorders” und “nervous system disorders”</td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebungszeitpunkte Die Anzahl und der Anteil der Personen mit UE wurde von der Einverständniserklärung der Person bis zum Studienende dokumentiert. Bei vorzeitigem Studienabbruch sollten die Prüfärzte möglichst auch bis zum Studienende dokumentieren. Alle UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis zur Stabilisierung oder Chronifizierung des Zustands oder bis 28 Tage nach Einnahme der Studienmedikation beobachtet. SUE, für die die Studienmedikation als ursächlich angesehen wurde, und UE, die eine abnorme Leberfunktion beinhalteten, wurden darüber hinaus weiterverfolgt bis sich ein „lost to follow-up“ zeigte.</p> <p>Es erfolgte eine Zusammenfassung nach Schweregrad, Ergebnis und Beginn des UE in Woche 1 (1-7 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation), Woche 2 (8 bis 14 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation) und Woche ≥ 3 (≥ 15 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation). Wenn eine Person mehrere Episoden desselben UE zu verschiedenen Zeitpunkten hatte, wurde dies jeweils einmal in den entsprechenden Kategorien des Beginns gezählt.</p> <p>Imputation und Zensurierung Die Analysepopulation ist die Sicherheitspopulation. Diese schließt alle Personen ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten. Es erfolgte keine Imputation der Daten.</p> <p>Hauptanalysen Für alle Formen von UE wurden relative und absolute Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Der p-Wert wurde für das relative Risiko angegeben.</p> | AESI | Vorgehen zur Sicherheitsanalyse | Hepatische Erkrankungen | SMQ: „Drug related hepatic disorders“ (MedDRA Code: 20000006) | Neuropsychiatrische Störungen | SOC: “psychiatric disorders” und “nervous system disorders” |
| AESI | Vorgehen zur Sicherheitsanalyse | | | | | | |
| Hepatische Erkrankungen | SMQ: „Drug related hepatic disorders“ (MedDRA Code: 20000006) | | | | | | |
| Neuropsychiatrische Störungen | SOC: “psychiatric disorders” und “nervous system disorders” | | | | | | |
| | <p>Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; AM Nutzen V: Arzneimittelnutzenverordnung; eCRF: elektronisches Patiententagebuch; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICH: International Council for Harmonisation; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-treat; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quellen: (6, 24)</p> | | | | | | |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit Baloxavir

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BLOCKSTONE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Verträglichkeit lag in der Studie BLOCKSTONE eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Die Einschätzung für jede Studie findet sich mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

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

4.3.1.3.1.3.1 Generelle Verträglichkeit - RCT

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die generelle Verträglichkeit aus RCT mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|--|----------------------------------|------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| | | | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Endpunkt | Baloxavir | Placebo | | | | |
| Personen mit UE | 54/275 (19,6) | 49/274 (17,9) | 1,12 [0,73; 1,72] | 0,018 [-0,048; 0,083] | 1,10 [0,77; 1,56] | 0,5991 |
| Personen mit UE Grad 3 | 0/275 (0,0) | 1/274 (0,4) | NE | NE | 0,00 [0,00; NE] | 0,9999 |
| Personen mit UE Grad 4 | 0/275 (0,0) | 0/274 (0,0) | NE | NE | NE | NE |
| Personen mit UE Grad 5 | 0/275 (0,0) | 0/274 (0,0) | NE | NE | NE | NE |
| Personen mit SUE | 0/275 (0,0) | 1/274 (0,4) | NE | NE | 0,00 [0,00; NE] | 0,9999 |
| Personen mit Behandlungsabbruch wegen UE | 0/275 (0,0) | 1/274 (0,4) | NE | NE | 0,00 [0,00; NE] | 0,9999 |

a: Wald-Test
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE bei mehr als 10 % der Personen mit Baloxavir

| BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|---|----------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
| | | | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| SOC / PT | Baloxavir | Placebo | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 29/275 (10,5) | 32/274 (11,7) | 0,89 [0,52; 1,52] | -0,011 [-0,064; 0,041] | 0,90 [0,56; 1,45] | 0,6728 |

a: Wald-Test
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo; SOC: Systemorganklasse.
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-34: Ergebnisse für UE bei mindestens 10 Personen UND bei mindestens 1 % der Personen in einem Studienarm aus RCT mit Baloxavir

| BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|---|----------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|
| | | | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Endpunkt | Baloxavir | Placebo | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 29/275 (10,5) | 32/274 (11,7) | 0,89 [0,52; 1,52] | -0,011 [-0,064; 0,041] | 0,90 [0,56; 1,45] | 0,6728 |
| Nasopharyngitis | 17/275 (6,2) | 16/274 (5,8) | 1,06 [0,53; 2,15] | 0,003 [-0,036; 0,043] | 1,06 [0,55; 2,05] | 0,8660 |
| Untersuchungen | 13/275 (4,7) | 6/274 (2,2) | 2,22 [0,83; 5,92] | 0,025 [-0,005; 0,056] | 2,16 [0,83; 5,60] | 0,1134 |

a: Wald-Test
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo.
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“

Während des Studienverlaufs von BLOCKSTONE wurden in der Sicherheitspopulation bei 19,6 % (54/275) der Personen in der Baloxavir- und bei 17,9 % (49/275) in der Placebo-Gruppe UE dokumentiert. Bis auf ein UE Grad 3 bei einer Person in der Placebo-Gruppe waren alle aufgetretenen UE Grad 1 und 2. Es lagen in beiden Studienarmen keine UE mit Grad 4-5 vor und es ist keine Person verstorben. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-32).

Die Nachbeobachtungszeit war ausreichend lang, um mögliche Komplikationen über das Ende der Therapie mit Baloxavir hinaus zu erfassen. UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis Stabilisierung oder Chronifizierung des Zustands oder bis 28 Tage nach Einnahme der Studienmedikation weiterverfolgt.

UE, die bei mindestens 10 % der Personen in einem Studienarm auftraten, konnten der System Organ Class (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet werden (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 10,5 % vs. 11,7 %, Tabelle 4-33). Nach Preferred Terms (PT) gab es hierfür kein relevantes UE. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor.

UE, die bei mindestens 10 Personen UND bei mindestens 1 % der Personen in einem Studienarm auftraten, wurden sowohl der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 10,5 % vs. 11,7 %) und dem PT „Nasopharyngitis“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 6,2 % vs. 5,8 %) sowie der SOC „Untersuchungen“ (Baloxavir- vs. Placebo-Gruppe: 4,7 % vs. 2,2 %) zugeordnet. Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-34).

SUE traten bei keiner Person in der Baloxavir- und bei einer Person (1/274, 0,4 %) in der Placebo-Gruppe auf. Es handelte sich dabei um eine psychotische Störung, für die die Studienmedikation als nicht ursächlich angegeben wurde und die letztendlich auch zum Behandlungsabbruch führte. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-32). Es gab keine SUE, die bei mindestens 5 % der Personen in einem Studienarm aufgetreten waren. Es wurden keine SUE, die bei mindestens 10 Personen UND bei mindestens 1 % der Personen in einem Studienarm aufgetreten waren, beobachtet.

Ein Behandlungsabbruch wegen UE trat bei keiner Person in der Baloxavir- und bei einer Person (1/274, 0,4 %) in der Placebo-Gruppe auf, wie bereits im vorherigen Absatz beschrieben. Auf SOC/PT-Ebene handelte es sich dabei um eine psychotische Störung (Anhang 4-G), die als nicht von der Studienmedikation verursacht eingeschätzt wurde. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-32).

4.3.1.3.1.3.2 Spezifische Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-35: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit Baloxavir, Sicherheitspopulation

| BLOCKSTONE | Personen mit Ereignis n/N (%) | | Statistische Analysen | | | |
|--|----------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
| | | | OR [95 %-KI] | ARR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | p-Wert ^a |
| Endpunkt | Baloxavir | Placebo | | | | |
| Personen mit hepatischen Erkrankungen | 3/275 (1,1) | 1/274 (0,4) | 3,01 [0,31; 29,12] | 0,007 [-0,007; 0,021] | 2,99 [0,31; 28,56] | 0,3417 |
| Grad 1-2 | 3/275 (1,1) | 1/274 (0,4) | 3,01 [0,31; 29,12] | 0,007 [-0,007; 0,021] | 2,99 [0,31; 28,56] | 0,3417 |
| Grad 3-5 | 0/275 (0) | 0/274 (0) | NE | NE | NE | NE |
| SUE | 0/275 (0) | 0/274 (0) | NE | NE | NE | NE |
| Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen | 2/275 (0,7) | 4/274 (1,5) | 0,49 [0,09; 2,72] | -0,007 [-0,025; 0,010] | 0,50 [0,09; 2,70] | 0,4188 |
| Grad 1-2 | 2/275 (0,7) | 3/274 (1,1) | 0,66 [0,11; 3,99] | -0,004 [-0,020; 0,012] | 0,66 [0,11; 3,94] | 0,6526 |
| Grad 3-5 | 0/275 (0) | 1/274 (0,4) | NE | NE | 0,00 [0,00; NE] | 0,9999 |
| SUE | 0/275 (0) | 1/274 (0,4) | NE | NE | 0,00 [0,00; NE] | 0,9999 |

a: Wald-Test
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Personen mit Ereignis; N: Anzahl der Personen; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko Baloxavir versus Placebo; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“

In der Hauptanalyse wurde bei 1,1 % (3/275) der Personen in der Baloxavir- und bei 0,4 % (1/274) in der Placebo-Gruppe das AESI „hepatische Erkrankungen“ dokumentiert. Alle aufgetretenen UE waren Grad 1 und 2. Es lagen in beiden Studienarmen keine AESI mit Grad 3-5 vor und kein als SUE dokumentiertes AESI.

Bei 0,7 % (2/275) der Personen in der Baloxavir- und 1,5 % (4/274) in der Placebo-Gruppe wurde das AESI „neuropsychiatrische Erkrankungen“ dokumentiert. Alle aufgetretenen UE waren Grad 1 und 2 bis auf eine Ausnahme. Es zeigte sich in der Placebo-Gruppe ein UE (1/274, 0,4 %), das in die Kategorie 3-5 eingruppiert wurde. Ebenfalls in der Placebo-Gruppe zeigte sich ein als SUE dokumentiertes AESI (1/274, 0,4 %).

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-35).

Zusammenfassung Verträglichkeit

Zusammengefasst ist das Sicherheitsprofil bezogen auf die allgemeine und spezifische Verträglichkeit von Baloxavir auf einem allgemein sehr niedrigen Niveau von UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE und AESI. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Baloxavir und Placebo vor. Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus §2 Satz 3 AM-NutzenV hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen (11).

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Subgruppen-Kategorien befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-36. Die Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-36: Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests aus BLOCKSTONE

| Subgruppe | Mortalität | Wirksamkeit | Verträglichkeit |
|--|------------|-------------|-----------------|
| Geschlecht | n.d. | ✓ | ✓ |
| Alter der Person ^a | n.d. | n.d. | n.d. |
| Alter des Index-Patienten (Auswertung 1) | n.d. | ✓ | ✓ |
| Alter des Index-Patienten (Auswertung 2) | n.d. | ✓ | ✓ |
| Geografische Region ^b | n.d. | n.d. | n.d. |
| Virustiter des Index-Patienten an Tag 1 | n.d. | ✓ | ✓ |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) des Index-Patienten (Auswertung 1) | n.i. | n.i. | n.i. |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) des Index-Patienten (Auswertung 2) | n.i. | n.i. | n.i. |
| Zeit vom Beginn der Influenzainfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person | n.d. | ✓ | n.d. |
| Impfstatus des Index-Patienten | n.d. | ✓ | n.d. |
| Impfstatus der Person | n.d. | ✓ | n.d. |
| Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 1) | n.d. | ✓ | n.d. |
| Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 2) | n.d. | ✓ | n.d. |
| Raucherstatus der Person | n.d. | ✓ | n.d. |
| a: Analyse nicht durchgeführt, da laut Zulassung unter 12-Jährige nicht zur Analysepopulation gehören b: Analyse nicht durchgeführt, da Studie nur in Japan stattfand Abkürzungen: n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. Quelle: Anhang 4-G | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-38 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 4-37 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Subgruppen dar. Es wurde keine Subgruppe mit einer überzufälligen Häufung an positiven Interaktionen und damit kein möglicher Effektmodifikator identifiziert (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-37: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und die zu erwartenden Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

| | Anzahl durchgeführter Tests | | | | Anzahl Interaktionen | | | | Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ * | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen ** |
|---|-----------------------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|--|--|
| | Mortalität (MT) | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M | Mortalität (MT) | Verträglichkeit (V) | Morbidität (M) | Gesamt * MT+V+M | | |
| Geschlecht | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Alter des Index-Patienten (Auswertung 1) | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0,2 | ** |
| Alter des Index-Patienten (Auswertung 2) | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Virustiter des Index-Patienten an Tag 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) - des Index-Patienten (Auswertung 1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | nein |
| Influenzavirus Typ (RT-PCR) - des Index-Patienten (Auswertung 2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | nein |
| Zeit vom Beginn der Influenzainfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Impfstatus der Person | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Impfstatus des Index-Patienten | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 1) | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,2 | nein |
| Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 2) | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | nein |
| Raucherstatus der Person | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | nein |

* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Mortalitäts-, Verträglichkeits- sowie Morbiditäts-Endpunkte (relevante Beobachtungszeitpunkte "Ende der Therapie" und "Ende Follow up (FU)").

** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Abkürzungen: M: Morbidität; MT: Mortalität; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; V: Verträglichkeit.

Quelle: Anhang 4-G

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.

Die Subgruppenergebnisse befinden sich in Anhang 4-G. Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-38: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für BLOCKSTONE

| Endpunkt | Geschlecht | Alter des Index-Patienten (Auswertung 1) | Alter des Index-Patienten (Auswertung 2) | Virustiter des Index-Patienten an Tag 1 | Influenzavirus Typ (RT-PCR) - des Index-Patienten (Auswertung 1) | Influenzavirus Typ (RT-PCR) - des Index-Patienten (Auswertung 2) | Zeit vom Beginn der Influenzainfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person | Impfstatus der Person | Impfstatus des Index-Patienten | Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 1) | Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 2) | Raucherstatus der Person |
|---|------------|--|--|---|--|--|---|-----------------------|--------------------------------|---|---|--------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | | | | |
| Todesfälle | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. |
| Morbidität | | | | | | | | | | | | |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | 0,9847 | 0,9825 | 0,7666 | 0,5429 | n.i. | n.i. |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) | 0,5550 | 0,9970 | 0,4850 | 0,4270 | n.i. | n.i. | 0,7831 | 0,4314 | 0,7592 | 0,9555 | 0,9967 | 0,8828 |

| Endpunkt | Ge- schlecht | Alter des Index-Pa- tienten (Auswer- tung 1) | Alter des Index-Pa- tienten (Auswer- tung 2) | Virustiter des In- dex-Pati- enten an Tag 1 | In- fluenzavi- rus Typ (RT- PCR) - des In- dex-Pati- enten (Auswer- tung 1) | In- fluenzavi- rus Typ (RT- PCR) - des In- dex-Pati- enten (Auswer- tung 2) | Zeit vom Beginn der Influenzain- fektion des In- dex-Pati- enten bis zur Ein- verständ- niserklä- rung der Person | Impfsta- tus der Person | Impfsta- tus des Index-Pa- tienten | Behand- lung der Influenza des In- dex-Pati- enten (Auswer- tung 1) | Behand- lung der Influenza des In- dex-Pati- enten (Auswer- tung 2) | Raucher- status der Person |
|---|-----------------|--|--|---|--|--|--|-------------------------------|---|--|--|----------------------------------|
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) | 0,2568 | 0,1772 | 0,3800 | 0,1399 | n.i. | n.i. | 0,8711 | 0,6868 | 0,4722 | 0,7791 | 0,8834 | 0,5492 |
| Verträglichkeit | | | | | | | | | | | | |
| Jegliche SUE | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Jegliche UE | 0,5961 | 0,0226 | 0,0503 | 0,7431 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Abbrüche wegen UE | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | - |
| UE Grad 5 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | - |
| UE Grad 4 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | - |
| UE Grad 3 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | - |
| UE Grad ≥ 3 | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Endpunkt | Geschlecht | Alter des Index-Patienten (Auswertung 1) | Alter des Index-Patienten (Auswertung 2) | Virustiter des Index-Patienten an Tag 1 | Influenzavirus Typ (RT-PCR) - des Index-Patienten (Auswertung 1) | Influenzavirus Typ (RT-PCR) - des Index-Patienten (Auswertung 2) | Zeit vom Beginn der Influenzainfektion des Index-Patienten bis zur Einverständniserklärung der Person | Impfstatus der Person | Impfstatus des Index-Patienten | Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 1) | Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Auswertung 2) | Raucherstatus der Person |
|--|------------|--|--|---|--|--|---|-----------------------|--------------------------------|---|---|--------------------------|
| AESI Hepatische Erkrankungen | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | |
| AESI Neuropsychiatrische Störungen | n.i. | n.i. | n.i. | n.i. | - | - | - | - | - | - | - | |
| Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; n.i.: nicht interpretierbar; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Anhang 4-G | | | | | | | | | | | | |

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie | Datenquellen |
|------------|--------------------------------------|
| BLOCKSTONE | Studienbericht (6) |
| | Studienregistereinträge (13, 14, 16) |
| | Studienpublikation (15) |

Studienbericht zur Studie BLOCKSTONE (6)

Shionogi & Co., Ltd. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: Clinical Study Report: 1719T0834; Stand: 09.08.2019.

Studienregistereinträge zur Studie BLOCKSTONE (13, 14, 16)

WHO ICTRP, Shionogi & Co., Ltd. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: JPRN-JapicCTI-184180; 2018. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184180> [aufgerufen am: 20.11.2020].

EudraCT, Shionogi & Co., Ltd. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: 2020-000696-20, 1719T0834; 2020. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=1719T0834> [aufgerufen am: 20.11.2020].

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Shionogi & Co., Ltd. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: JPRN-JapicCTI-184180; 2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01948648/full> [aufgerufen am: 20.11.2020].

Studienpublikation zur Studie BLOCKSTONE (15)

Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, Jong MD de, Lee N et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med* 2020; 383(4):309–20. doi: 10.1056/NEJMoa1915341.

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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene 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 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichstherapie 1> | <Vergleichstherapie 2> | <Vergleichstherapie 3> |
|----------------|------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 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 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mit Hilfe 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 4-42: 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 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0) |
|------------|--|
| <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 4-44: 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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene 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 4-46: 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 4-47: 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 0 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 0 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 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene 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 4-49: 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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die pivotale RCT BLOCKSTONE mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der RCT für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt (7).

Interne Validität

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei BLOCKSTONE um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studie handelt (4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen Morbidität und Verträglichkeit patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

Externe Validität

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität (32). Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Analysepopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

- 1) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Analysepopulation? Können die Studienpatienten der Analysepopulation als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten?
 - a. Die Studienpopulation ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien (vorherrschenden Virus-Subtypen in den Influenza-Saisons) auf die Therapieréalität in Deutschland übertragbar. Details zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.
- 2) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?
 - a. Es wurde keine Subgruppe mit einer überzufälligen Häufung an positiven Interaktionen und damit kein möglicher Effektmodifikator identifiziert. Damit lässt sich eine Effektmodifikation für alle benannten Subgruppen auf die dargestellten Endpunkte ausschließen.

Die Studienpopulation von BLOCKSTONE ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika (holistischer Exposure-Matching Ansatz (22, 23)) und der krankheitsspezifischen Kriterien (vorherrschenden Virus-Subtypen in den Influenza-Saisons) auf die Therapieréalität in Deutschland übertragbar. Details zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

Statistische Signifikanz

Die relevanten Wirksamkeitseffekte sind für die betrachteten, unverzerrten Endpunkte alle statistisch signifikant. Für die betrachteten relevanten Wirksamkeitsendpunkte wird das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % deutlich unterschritten (alle p-Werte ≤ 0.0001).

Klinische Relevanz

Die relevanten Wirksamkeitseffekte sind für die betrachteten, unverzerrten Endpunkte allesamt klinisch relevant (siehe 4.3.1.3.1.2.1 bis 4.3.1.3.1.2.3). Die Effektschätzer sind allesamt weit von dem Effektschätzer der Nullhypothese entfernt, und ein um 67-90 % vermindertes Risiko an einer mit RT-PCR nachweisbaren Influenza zu erkranken in Verbindung mit einer guten Verträglichkeit, ist klinisch relevant.

Datenqualität

Im CSR wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ und den Kriterien der ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice verwiesen (6). Die erfolgten Zulassungen seitens FDA und EMA sind eine Bestätigung für die hohen Standards, die bei der Datenqualität der Studie angelegt wurden.

Interne Konsistenz

In der Gesamtschau wird nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorie einer Subgruppe von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Es gibt keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert. Subgruppenergebnisse werden ausführlich in den Kapiteln 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 dargestellt. Für alle relevanten Wirksamkeitsendpunkte liegen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich mit der ZVT in einer über alle Endpunkte vergleichbaren, konsistenten Größenordnung vor. Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

Effekte der Studienzentren

An der vorliegenden Studie waren viele kleinere Zentren beteiligt: 52 Zentren, von denen nur drei Zentren mehr als neun Personen rekrutierten (in die zwei Studienarme). Sind die Personenzahlen pro Zentrum so niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht

übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten, übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Somit ergab sich nur Japan als regionale Einheit (Anhang 4-G).

Hypothesen-Plausibilität

Die Studie BLOCKSTONE ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die Aussagesicherheit der BLOCKSTONE Studie ist damit hinreichend für die Kategorie „**Hinweis**“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die von Viren verursachte saisonale Influenza ist eine hochinfektiöse Erkrankung, die sich klinisch nach einer kurzen Inkubationszeit von ein bis zwei Tagen manifestiert. Bei einem unkomplizierten, symptomatischen Verlauf können mit dem plötzlichen Krankheitsbeginn neben den grippetypischen Symptomen allgemeine Schwäche, eine laufende Nase (Rhinorrhoe), Unwohlsein oder seltener gastrointestinale Probleme wie Erbrechen oder Diarrhoe auftreten. Die Erkrankten erholen sich meist innerhalb von fünf bis sieben Tagen von den Symptomen (33). Schwere Verlaufsformen und Komplikationen können bei allen Influenza-Patienten in jedem Lebensalter auftreten, ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben dabei Personen in höherem Alter sowie Personen mit vorbestehenden Grunderkrankungen und Schwangere im fortgeschrittenen Stadium (21). Die jährlichen Influenzawellen verursachen eine hohe Krankheitslast in der Bevölkerung. Die Zahl der Todesfälle kann bei den einzelnen Influenzawellen stark schwanken, von mehreren hundert bis über 20.000 in Deutschland (34).

Eine begründete Annahme ist, dass eine höhere Viruslast auch zu erhöhter Infektiosität führt und die Dauer der Virusausscheidung für die Dauer der Infektiosität einer Personen steht (3, 4). Damit ist es aus gesellschaftlicher Perspektive wichtig, die Ansteckungsgefahr durch eine Verkürzung

der infektiösen Phase zu senken. Daher kommen Präventionsbemühungen insbesondere für exponierte Personen (z.B. in Krankenhäusern, Schulen, Heimen, Verkehrsbetrieben) sowie möglicherweise im Krankenhaus durch Isolationsbedarf und Schutz von Personal und anderen Patienten mit Risikofaktoren im Rahmen einer Postexpositions-Prophylaxe eine besonders herausragende Rolle zu. Dieses Ziel wird mit den verfügbaren Therapien noch nicht für alle Personen erreicht (35) und es besteht trotz vorhandener Therapieoptionen ein Bedarf für eine wirksame und gleichzeitig verträgliche PEP.

Baloxavir ist indiziert zur PEP der Influenza bei Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die beiden Populationen festgelegt:

- Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen
- Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln.

Für die Teilpopulation Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition und einem hohen Risiko, Influenza-bedingte Komplikationen zu entwickeln, liegen für die ZVT antivirale Therapie keine Studiendaten vor. Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Im Folgenden wird für die bewertungsrelevante Analysepopulation Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen der Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der RCT BLOCKSTONE abgeleitet. Der Anteil an der Gesamtstudienpopulation beträgt 73,1 %, nach Ausschluss der Personen < 12 Jahren und Personen mit Hochrisikofaktoren.

Die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie BLOCKSTONE schloss Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein, für die die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ in der Studie adäquat abgebildet wird.

Die Ergebnisse der Hauptanalysen werden für die Analysepopulation dargestellt und bewertet. Die nachfolgende Darstellung des Zusatznutzens von Baloxavir ist wie folgt aufgebaut:

- a. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität
- b. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit
- c. Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext
- d. Zusammenfassung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität

Tabelle 4-50: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität für die Analysepopulation aus BLOCKSTONE

| Endpunkt | Effektschätzer [95 %-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens | Effekt |
|--|--|--|--------|
| Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen | | | |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,11 [0,04; 0,29] p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑ |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,17 [0,09; 0,32] p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑ |
| Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,33 [0,22; 0,49] p-Wert < 0,0001 | Statistisch signifikant Beträchtlicher Zusatznutzen | ↑↑ |
| ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Abkürzungen: I ² : Interaktionsterm; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; rHR: reverse Hazard Ratio; rRR: reverses relatives Risiko; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. Quelle: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (7). | | | |

Baloxavir ist das erste Arzneimittel zur PEP der Influenza, das für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zur ZVT in der Domäne Morbidität für die folgenden werttragenden Endpunkte einen Zusatznutzen zeigt: Baloxavir zeigt im Vergleich zur ZVT

- einen deutlich geringeren Anteil an Personen, der sich bei den Index-Patienten mit Influenza angesteckt hat:
 - Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom“ (PFaSI) zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Baloxavir. Das Risiko, an Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom zu erkranken, ist um 89 % reduziert.
 - Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza und zusätzlich Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom“ (PFoSI) zeigt einen

statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Baloxavir. Das Risiko, an Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom zu erkranken, ist um 83 % reduziert.

- Der Endpunkt „Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen“ (PIIS) zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Baloxavir. Das Risiko, an Influenza unabhängig von der Körpertemperatur und Symptomen zu erkranken, ist um 67 % reduziert.

Für die Endpunkte PFaSI, PFoSI und PIIS wird jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht (Tabelle 4-50).

b. Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit

Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens in der Domäne Verträglichkeit für die Sicherheitspopulation aus BLOCKSTONE

| Endpunkt | Effektschätzer [95 %-KI] | Ausmaß des Zusatznutzens | Effekt |
|--|---|--|--------|
| Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | | | |
| Analysepopulation | RR: 1,10 [0,77; 1,56] p-Wert = 0,5991 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔ |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,00 [0,00; NE] p-Wert = 0,9999 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔ |
| Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,00 [0,00; NE] p-Wert = 0,9999 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔ |
| Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: Personen mit Lebererkrankungen | | | |
| Analysepopulation | RR: 2,99 [0,31; 28,56] p-Wert = 0,3417 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔ |
| Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: Personen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen | | | |
| Analysepopulation | RR: 0,50 [0,09; 2,70] p-Wert = 0,4188 | Höherer / geringerer Schaden nicht belegt | ↔ |
| ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Quelle: Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Effekte basiert auf den Angaben zu den inferenzstatistischen Schwellenwerten im IQWiG Methodenpapier (7). | | | |

Das Sicherheitsprofil liegt bezogen auf die generelle und spezifische Verträglichkeit von Baloxavir auf einem allgemein sehr niedrigen Niveau für UE, SUE, Therapieabbruch wegen UE und AESI. Es gab keinen Todesfall. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Baloxavir und Placebo vor (Tabelle 4-51). Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

c. Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

d. Zusammenfassung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Baloxavir hat für Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen im Vergleich zur ZVT einen Zusatznutzen in der Nutzendimension Morbidität wegen des bedeutsam geringeren Anteils Influenza-infizierter Personen. Dem steht kein Nachteil in der Verträglichkeit gegenüber. Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise mit einem Hinweis eingeschätzt.

Baloxavir schließt mit seiner Einmalgabe, der signifikanten Verringerung der Infektiosität und einer verringerten Gefahr für Kontaktpersonen sich anzustecken, eine noch bestehende Therapielücke mit Bedeutung für Personen ab 12 Jahren, deren Umfeld und das gesamte gesellschaftliche Leben.

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

In der Gesamtschau ergibt sich für Baloxavir in der Population Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 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 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|
| Personen ab 12 Jahren mit Influenza-Exposition ohne Risiko für Influenza-bedingte Komplikationen | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) 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.

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. Roche. Fachinformation Xofluza® 40 mg Filmtabletten: Stand Januar 2021; 2021.
2. BMJV. Dezember 2020 (BGBl. I S. 3136) geändert worden ist Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4a des Gesetzes vom 21. (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/IfSG.pdf> [aufgerufen am: 05.02.2021].
3. Fielding JE, Kelly HA, Mercer GN, Glass K. Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age. *Influenza Other Respir Viruses*; 8(2):142–50, 2014. doi: 10.1111/irv.12216.
4. RKI. Epidemiologisches Bulletin 18/2012. Das Epidemiologische Bulletin, 2012.
5. Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: Clinical Study Protocol: 1719T0834; 9.8.2019.
6. Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: Clinical Study Report: 1719T0834; 9.8.2019.
7. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 5.0, 2017.
8. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-039: Baloxavir marboxil zur Postexpositions-Prophylaxe der Influenza bei Personen ab 12 Jahren; 24.4.2020.
9. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04> [aufgerufen am: 04.02.2020].
10. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: zuletzt geändert am 16. Juli 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2020 B2 in Kraft getreten am 24. November 2020.
11. BMJV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [aufgerufen am: 20.11.2020].
12. Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebocontrolled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: 1719T0834: 16.1.7; 20.3.2019.
13. WHO ICTRP, Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: JPRN-JapicCTI-184180. URL: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184180> [aufgerufen am: 20.11.2020].

14. EudraCT, Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: 2020-000696-20, 1719T0834. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=1719T0834> [aufgerufen am: 20.11.2020].
15. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, Jong MD de, Lee N et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med*; 383(4):309–20, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915341.
16. Cochrane Central Register of Controlled Trials, Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: JPRN-JapicCTI-184180; 31.7.2019.
17. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Charakterisierung der Analysepopulation: Eigene Berechnungen; 2020.
18. GBE. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 06.11.2020].
19. GBE. Inanspruchnahme der Grippe-Impfung in der vergangenen Wintersaison (Anteil der Befragten in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Bildung: Jahr 2014/15. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 26.11.2020].
20. GBE. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: <http://www.gbe-bund.de> [aufgerufen am: 08.02.2021].
21. RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19; ISBN: 978-3-89606-301-4; 2019.
22. Roche. EMA Marketing Authorisation Application, Section 2.7.3 Summary of clinical efficacy: baloxavir marboxil: Chapter 4.2 Bridging to non-asian PEP subjects; 2019.
23. Roche. Question No. 78: Clinical Pharmacology: Response; 2020.
24. Shionogi. A phase 3 randomized, double-blind, placebocontrolled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: 1719T0834: STATISTICAL ANALYSIS PLAN; 20.3.2019.
25. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI): Eigene Berechnungen; 2020.
26. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI), Subgruppe mit negativer RT-PCR zu Beginn: Eigene Berechnungen; 2020.
27. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI): Eigene Berechnungen; 2020.
28. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI): Eigene Berechnungen; 2020.
29. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI): Eigene Berechnungen; 2020.

30. Roche. BLOCKSTONE (1719T0834): Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS): Eigene Berechnungen; 2020.
31. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. URL: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/ [aufgerufen am: 14.08.2020].
32. Windeler J. Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes; 102(4):253–9, 2008. doi: 10.1016/j.zefq.2008.04.006.
33. RKI. Ratgeber - Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html#doc2382022bodyText1 [aufgerufen am: 07.02.2020].
34. RKI. Häufig gestellte Fragen und Antworten zur Grippe, Stand: 25. Januar 2019. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ_Liste.html [aufgerufen am: 13.10.2020].
35. WHO. Global influenza strategy 2019-2030: Prevent. Control. Prepare.; ISBN: 978-92-4-151532-0. Genf: WHO; 2019.

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 | Embase eigene Syntax, die an OVID angelehnt ist | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – 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 |

²² 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 Baloxavir

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE | |
| Suchoberfläche | PubMed | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | baloxavir or capendo or xofluza or zofluza or RG p/0 6152 or RG6152 or S p/0 033188 or S033188 or RO p/0 7191686 or RO7191686 or S033447 or S p/0 033447 | 157 |
| 2 | (((((Influenza[Title/Abstract]) OR (flue[Title/Abstract])) OR (flu[Title/Abstract])) OR (bronchitis n/1 epidemic[Title/Abstract])) OR (Influenza[Title/Abstract])) OR (human influenza[MeSH Terms:exp]) | 117.225 |
| 3 | (((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (controlled clinical trial[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (clinical trials as topic[MeSH Terms:noexp])) OR (randomly[Title/Abstract])) OR (trial[Title]) | 1.337.857 |
| 4 | (animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]) | 4.758.974 |
| 5 | (#3) NOT (#4) | 1.232.280 |
| 6 | ((#1) AND (#2)) AND (#5) | 24 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Embase eigene Syntax, die an OVID angelehnt ist | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Embase-Suchstrategie zum Auffinden von RCTs in Embase, geändert auf embase.com-Format (Cochrane-Handbuch, https://work.cochrane.org/embase)* | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | baloxavir'/exp OR baloxavir OR capendo OR xofluza OR zofluza OR rg6152 OR s033188 OR ro7191686 OR s033447 | 283 |
| 2 | influenza:ab,ti OR flue:ab,ti OR flu:ab,ti OR 'bronchitis n/1 epidemic':ab,ti OR Influenza:ab,ti OR 'influenza'/exp OR 'influenza' | 176.679 |
| 3 | crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti | 2.650.452 |
| 4 | #1 AND #2 AND #3 | 52 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | The Cochrane Library | |
| Suchoberfläche | Cochrane (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/) | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Keiner verwendet | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Baloxavir) (Word variations have been searched) | 37 |
| 2 | (Baloxavir marboxil) | 31 |
| 3 | (Xofluza) | 0 |
| 4 | capendo | 0 |
| 5 | zofluza | 0 |
| 6 | RG6152 | 0 |
| 7 | (S-033188) | 12 |
| 8 | R0719686 | 4 |
| 9 | (S-033447) | 3 |
| 10 | #1 OR #2 OR #7 OR #8 OR #9 | 42 |
| 11 | (influenza):ti,ab,kw | 7.448 |
| 12 | (flue):ti,ab,kw | 13 |
| 13 | (flu):ti,ab,kw | 2.941 |
| 14 | (bronchitis epidemic):ti,ab,kw | 4 |
| 15 | (Influenza):ti,ab,kw | 45 |
| 16 | MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees | 2.682 |
| 17 | #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 9.378 |
| 18 | #10 AND #17 | 38 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank | 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 Baloxavir

| | | |
|--|---|----------------|
| Studienregister/ Studienregisterdatenbank | ClinicalTrials.gov | |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/home | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Suchstrategie | | |
| # | Suchbegriffe | Treffer |
| 1 | Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686 | 10 |

| | | |
|--|---|----------------|
| Studienregister/ Studienregisterdatenbank | EU Clinical Trials Register | |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Suchstrategie | | |
| # | Suchbegriffe | Treffer |
| 1 | Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686 | 6 |

| | | |
|--|---|----------------|
| Studienregister/ Studienregisterdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal | |
| Internetadresse | https://apps.who.int/trialsearch/ | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Suchstrategie | | |
| # | Suchbegriffe | Treffer |
| 1 | Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686 | 31 |

| | | |
|---|---|----------------|
| Studienregister/ Studienregisterdatenbank | European Medicines Agency Clinical Data | |
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Suchstrategie | | |
| # | Suchbegriffe | Treffer |
| 1 | Baloxavir * | 0 |
| 2 | Baloxavir marboxil* | 0 |
| 3 | S-033188* | 0 |
| 4 | S-033447* | 0 |
| 5 | RG6152* | 0 |
| 6 | RO7191686* | 0 |
| 7 | Xofluza** | 0 |
| 8 | zofluza** | 0 |
| 9 | capendo** | 0 |
| * Eingabe in Advanced search, active substance name/INN | | |
| ** Eingabe in Advanced search, product name | | |

| | | | |
|--|---|-------------------|----------------|
| Studienregister/ Studienregisterdatenbank | PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen | | |
| Internetadresse | https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | | |
| Suchstrategie | | | |
| # | Suchbegriffe | Felder | Treffer |
| 1 | FT=Baloxavir "OR" Baloxavir marboxil "OR" Xofluza "OR" S-033188 "OR" S-033447 "OR" capendo "OR" zofluza "OR" RG6152 "OR" RO7191686? | Textfelder | 0 |
| 2 | (ASUINN="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR ASUSUPPCODE="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR ASUODESCNAME="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"?) | Active Substance | 0 |
| 3 | (MEDPROD:MPCODE="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR MEDPROD:MPNAME="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRANAM="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"?) | Product name/code | 0 |
| 4 | ASUCASNR="Baloxavir OR Baloxavir marboxil OR Xofluza OR S-033188 OR S-033447 OR capendo OR zofluza OR RG6152 OR RO7191686"? | CAS-number | 0 |

| | | |
|--|---|-----------------|
| Studienregister/ Studienregisterdatenbank | Internetseite des G-BA | |
| Internetadresse | https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/ | |
| Datum der Suche | 22.11.2020 | |
| Suchstrategie | | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Baloxavir | 0 |
| 2 | Baloxavir marboxil | 0 |
| 3 | Xofluza | 0 |
| 4 | Capendo | 0 |
| 5 | Zofluza | 0 |
| 6 | RG6152 | 0 |
| 7 | RO7191686 | 0 |
| 8 | S-033188 | 0 |
| 9 | S-033447 | 0 |

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

Nicht zutreffend

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 Baloxavir

| Register | Trefferzahl (Anhang 4-B) | Ausgeschlossene Einträge | Eingeschlossene Einträge |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 10 | 10 | 0 |
| EU-CTR | 6 | 6 | 0 |
| ICTRP | 31 | 30 | 1 |
| EMA Clinical Data | 0 | 0 | 0 |
| PharmNet.Bund | 0 | 0 | 0 |
| G-BA | 0 | 0 | 0 |
| Summe | $\Sigma = 47$ | $\Sigma = 46$ | $\Sigma = 1$ |

| # | ID | Quelle | Ausschlussgrund |
|--------------------|-------------|---|-----------------|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| 1 | NCT03959332 | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche, Shionogi. Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Baloxavir Marboxil in Healthy Chinese Participants: NCT03959332, YP40902; 2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959332 [Letzte Aktualisierung: 16.08.2019] | A1 |
| 2 | NCT03969212 | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Efficacy of Baloxavir Marboxil Versus Placebo to Reduce Onward Transmission of Influenza A or B in Households: NCT03969212, MV40618; 2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969212 [Letzte Aktualisierung: 04.03.2020] | A6 |
| 3 | NCT03653364 | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants From Birth to < 1 Year With Influenza-Like Symptoms: NCT03653364, CP40559; 2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03653364 [Letzte Aktualisierung: 04.03.2020] | A1 |
| 4 | NCT03629184 | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants With Influenza-Like Symptoms: NCT03629184, CP40563; 2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03629184 [Letzte Aktualisierung: 03.05.2019] | A1 |

| # | ID | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----------------------------|----------------|--|-----------------|
| 5 | NCT03684044 | ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Study to Assess Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil In Combination With Standard-of-Care Neuraminidase Inhibitor In Hospitalized Participants With Severe Influenza: NCT03684044, CP40617; 2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684044 [Letzte Aktualisierung: 04.03.2020] | A1 |
| 6 | NCT02954354 | ClinicalTrials.gov, Shionogi, Shionogi Inc. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza: NCT02954354, 1601T0831; 2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954354 [Letzte Aktualisierung: 08.05.2019] | A1 |
| 7 | NCT02949011 | ClinicalTrials.gov, Shionogi, Shionogi Inc. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications: NCT02949011, 1602T0832; 2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949011 [Letzte Aktualisierung: 19.11.2019] | A1 |
| 8 | NCT04141930 | ClinicalTrials.gov, University of Washington, Genentech, Inc. Pilot of Cohort of Households for Influenza Monitoring and Evaluation in Seattle: NCT04141930, STUDY00008200; 2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141930 [Letzte Aktualisierung: 10.12.2019] | A5 |
| 9 | NCT04141917 | ClinicalTrials.gov, University of Washington, Genentech, Inc. Test-and-treat for Influenza in Homeless Shelters: NCT04141917, STUDY00007800; 2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141917 [Letzte Aktualisierung: 19.11.2019] | A6 |
| 10 | NCT04327791 | ClinicalTrials.gov, Bassett Healthcare. COmbination Therapy With Baloxavir and Oseltamivir 1 for Hospitalized Patients With Influenza (The COMBO Trial 1): NCT04327791, 1579493 [Letzte Aktualisierung: 08.04.2020] | A1 |
| EU Clinical Trials Register | | | |
| 11 | 2020-000696-20 | EudraCT, Shionogi & Co. Ltd. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to confirm the efficacy of a single dose of baloxavir marboxil in the prevention of influenza virus infection: 2020-000696-20, 1719T0834. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000696-20 | A1 |
| 12 | 2018-002169-21 | EudraCT, Roche Farma SA que realiza un el ensayo en España y que actúa como representante de F. Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, randomized, double-blind, active (oseltamivir)-controlled study to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of baloxavir marboxil in otherwise healthy pediatric patients 1 to <12 years of age with influenza-like symptoms: 2018-002169-21, CP40563. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002169-21 | A1 |
| 13 | 2018-001416-30 | EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of baloxavir marboxil in combination with standard-of-care neuraminidase inhibitor in hospitalized patients with severe influenza: 2018-001416-30, CP40617. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30 | A2 |
| 14 | 2018-002154-70 | EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, single-arm, open-label study to assess the safety, pharmacokinetics, and efficacy of baloxavir marboxil in otherwise healthy pediatric patients from birth to less than 1 year with influenza-like symptoms: 2018-002154-70, CP40559. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002154-70 | A1 |

| # | ID | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|------------------------|---|-----------------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002154-70 | |
| 15 | 2018-004056-37 | EudraCT, F. Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase IIIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical efficacy study of baloxavir marboxil for the reduction of direct transmission of influenza from otherwise healthy patients to household contacts: 2018-004056-37, MV40618. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004056-37 | A6 |
| 16 | 2016-002688-32 | EudraCT, Shionogi Ltd. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications: 2016-002688-32, 1602T0832. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002688-32 | A1 |
| International Clinical Trials Registry Platform | | | |
| 17 | NCT04327791 | International Clinical Trials Registry Platform. Bassett Healthcare. Combination Therapy With Baloxavir and Oseltamivir 1 for Hospitalized Patients With Influenza (The COMBO Trial 1): NCT04327791. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04327791 . | A1 |
| 18 | EUCTR2018-001416-30-DE | International Clinical Trials Registry Platform. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil in Combination with Standard of Care Neuraminidase Inhibitor in Hospitalized Patients with Severe Influenza: EUCTR2018-001416-30-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001416-30 . | A2 |
| 19 | PER-044-18 | International Clinical Trials Registry Platform. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BALOXAVIR MARBOXIL IN COMBINATION WITH STANDARD-OF-CARE NEURAMINIDASE INHIBITOR IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE INFLUENZA: PER-044-18. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=044-18 . | A2 |
| 20 | JPRN-JapicCTI-184205 | International Clinical Trials Registry Platform. F. Hoffmann-La Roche, Ltd. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of baloxavir marboxil in combination with standard-of-care neuraminidase inhibitor in hospitalized patients with severe influenza: JPRN-JapicCTI-184205. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184205 . | A1 |
| 21 | NCT03684044 | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil In Combination With Standard-of-Care Neuraminidase Inhibitor In Hospitalized Participants With Severe Influenza: NCT03684044. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03684044 . | A1 |
| 22 | NCT03969212 | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Efficacy of Baloxavir Marboxil Versus Placebo to Reduce Onward Transmission of Influenza A or B in Households: NCT03969212. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969212 . | A6 |

| # | ID | Quelle | Ausschlussgrund |
|----|---------------------|---|-----------------|
| 23 | NCT03959332 | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Baloxavir Marboxil in Healthy Chinese Participants: NCT03959332. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959332 . | A5 |
| 24 | NCT03653364 | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants From Birth to < 1 Year With Influenza-Like Symptoms: NCT03653364. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03653364 . | A1 |
| 25 | NCT03629184 | International Clinical Trials Registry Platform. Hoffmann-La Roche. Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Baloxavir Marboxil in Healthy Pediatric Participants With Influenza-Like Symptoms: NCT03629184. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03629184 . | A1 |
| 26 | JPRN-jRCT1051180014 | International Clinical Trials Registry Platform. Kato Kentaro. Randomized study comparing Baloxavir Marboxil to Peramivir in pediatric patients with Influenza: JPRN-jRCT1051180014. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1051180014 . | A1 |
| 27 | JPRN-UMIN000034870 | International Clinical Trials Registry Platform. Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute. Department of Pediatrics. Double-blind Randomized study comparing Baloxavir Marboxil to Peramivir in pediatric patients with Influenza: JPRN-UMIN000034870. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039755 . | A1 |
| 28 | JPRN-UMIN000035028 | International Clinical Trials Registry Platform. Kyoto Chubu Medical Center Department of Pediatrics. Effect and safety of Baloxavir Marboxil in children with influenza: multicenter randomized controlled study: JPRN-UMIN000035028. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039927 . | A6 |
| 29 | JPRN-jRCTs071200034 | International Clinical Trials Registry Platform. Mukae Hiroshi. A randomized, controlled study of baloxavir marboxil compared with oseltamivir in patients with influenza virus infection aged 75 years and older: JPRN-jRCTs071200034. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071200034 . | A6 |
| 30 | KCT0003535 | International Clinical Trials Registry Platform. Roche Korea. Baloxavir marboxil phase I trial for Korean healthy male volunteers: KCT0003535. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14145 . | A5 |
| 31 | CTRI/2019/12/022490 | International Clinical Trials Registry Platform. Roche Products India Private Limited. A clinical study to see effect of Baloxavir Marboxil drug to reduce spreading of Influenza to other healthy individuals staying same house: CTRI/2019/12/022490. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34936 . | A6 |
| 32 | NCT02954354 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi. A Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Otherwise Healthy Patients With Influenza: NCT02954354. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954354 . | A1 |
| 33 | NCT02949011 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi. Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications: NCT02949011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02949011 . | A1 |

| # | ID | Quelle | Ausschlussgrund |
|----|----------------------|---|-----------------|
| 34 | JPRN-JapicCTI-194577 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. A Open-label Study of Baloxavir Marboxil Granules in Otherwise Healthy Pediatric Patients With Influenza: JPRN-JapicCTI-194577. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194577 . | A5 |
| 35 | JPRN-JapicCTI-173811 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. A Open-label Study of S-033188 Granules in Otherwise Healthy Pediatric Patients With Influenza: JPRN-JapicCTI-173811. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173811 . | A5 |
| 36 | JPRN-JapicCTI-153090 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of S-033188 in otherwise healthy adult patients with influenza: JPRN-JapicCTI-153090. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153090 . | A1 |
| 37 | JPRN-JapicCTI-163417 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. An Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of S-033188 after Administration of a Single Dose to Otherwise Healthy Pediatric Patients Aged 6 Months to < 12 Years with Influenza: JPRN-JapicCTI-163417. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163417 . | A5 |
| 38 | JPRN-UMIN000038155 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Comparison on the prevention of household influenza infection between baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors using health insurance claims database -2018/2019 influenza season-: JPRN-UMIN000038155. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043498 . | A5 |
| 39 | JPRN-UMIN000038159 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Comparison on the prevention of severe influenza between baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors using health insurance claims database -2018/2019 influenza season-: JPRN-UMIN000038159. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043500 . | A5 |
| 40 | JPRN-UMIN000041452 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Estimation of cost value based on the convenience of an anti-influenza agent baloxavir marboxil: JPRN-UMIN000041452. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046899 . | A5 |
| 41 | JPRN-JapicCTI-183882 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi & Co., Ltd. Xofluza PMS: JPRN-JapicCTI-183882. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183882 . | A5 |
| 42 | ISRCTN74587134 | International Clinical Trials Registry Platform. Shionogi Ltd. A study to see how 14C-S-033188 is taken up, broken down and removed from the body: ISRCTN74587134. URL: http://isrctn.com/ISRCTN74587134 . | A5 |
| 43 | ChiCTR2000029548 | International Clinical Trials Registry Platform. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients: ChiCTR2000029548. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49015 . | A1 |

| # | ID | Quelle | Ausschlussgrund |
|----|------------------|---|-----------------|
| 44 | ChiCTR2000029544 | International Clinical Trials Registry Platform. The First Hospital Affiliated to Zhejiang University's Medical School. A randomized controlled trial for the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir tablets in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients who are still positive on virus detection under the current antiviral therapy: ChiCTR2000029544. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49013 . | A1 |
| 45 | NCT04141930 | International Clinical Trials Registry Platform. University of Washington. Pilot of Cohort of Households for Influenza Monitoring and Evaluation in Seattle: NCT04141930. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141930 . | A5 |
| 46 | NCT04141917 | International Clinical Trials Registry Platform. University of Washington. Test-and-treat for Influenza in Homeless Shelters: NCT04141917. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141917 . | A1 |

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 4-53 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 4-53 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BLOCKSTONE (1719T0834, JapicCTI-184180)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Ziel: Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit einer Einzeldosis Baloxavir marboxil (Kurzform: Baloxavir; S-033188) im Vergleich zu Placebo im Rahmen der PEP einer Influenzavirusinfektion bei Haushaltkontaktpersonen, die mit Influenza-infizierten Personen (bezeichnet als Index-Patienten) in einem Haushalt leben (bezeichnet als Person).</p> <p>Fragestellung: Wie wirksam ist die PEP mit Baloxavir bei Personen, die mit Influenza-infizierten Personen in einem Haushalt leben, im Vergleich zu Placebo?</p> <p>Statistische Hypothese: Primärer Endpunkt: Für die Nullhypothese, dass das tatsächliche Risk Ratio 1 ist, wird ein zweiseitiger P-Wert berechnet. Im Rahmen der Testung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau kleiner 0,05 ist.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, verblindete Studie mit paralleler Gruppenzuteilung</p> <p>Allokation: randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuteilungsverhältnis 1:1 zu Baloxavir (körpergewichtsadaptiert, oral, Einmalgabe, Tag 1) oder Placebo <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont: 15 Tage</p> <p>Studienphasen und Nachbeobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eintägige Behandlungsphase • 14-tägige Nachbeobachtungsphase <p>Design: parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase: 3 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Protokolländerung Zum Originalprotokoll vom 26. Juli 2018 gab es eine Protokolländerung am 15. Oktober 2018 Die wichtigsten Änderungen waren:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Exploratorische Analyse: Anteil der RT-PCR negativen Personen mit Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom • Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Präparats vor der Voruntersuchung als Ausschlusskriterium |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien für die Index-Patienten</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligung (Informed Consent) vor der Voruntersuchung von Erwachsenen, die freiwillig an der Studie teilnahmen. Schriftliche Einwilligung der Eltern bzw. des gesetzlichen Vertreters bei Jugendlichen. Schriftliche Einwilligung musste bei Patienten ≥ 12 Jahre und sollte wenn möglich bei Patienten < 12 Jahre eingeholt werden. 2. Erster Patient mit Influenza in der Influenzasaison 2018-2019 (November 2018 bis April 2019) 3. Positiver Influenza-Schnelltest basierend auf Nasopharynx- oder Rachenabstrich 4. Einsetzen der Symptome, das heißt Anstieg der Körpertemperatur auf $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, innerhalb von 48 h nach Einwilligung in die Studie (Informed Consent) 5. Einnahme eines beliebigen Anti-Influenza-Medikaments nach Einwilligung (Informed Consent) 6. $\text{KG} \geq 10$ kg bei der Voruntersuchung <p>Einschlusskriterien für die Personen</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Personen, die in der Lage waren, die Studie zu verstehen und alle Prozeduren einzuhalten und die vor den Voruntersuchungen bereit waren, nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung (Informed Consent) in angemessener Weise zu erteilen. Bei Jugendlichen wurde ein Informed Consent zur freiwilligen Teilnahme gemäß den lokalen Anforderungen eingeholt. Schriftliche Einwilligung musste bei Personen ≥ 12 Jahre und sollte, wenn möglich bei Personen < 12 Jahre eingeholt werden. 2. ≥ 48 Stunden im Haushalt mit einem Index-Patienten 3. Nicht mit Influenza infizierte Personen, die bei der Voruntersuchung die folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. Körpertemperatur (axillar) $< 37^{\circ}\text{C}$ b. Keine Influenza-Symptome 4. Personen ≥ 12 Jahre oder < 12 Jahre, deren Betreuer in der Lage waren Influenza-Symptome mithilfe des Probandentagebuchs zu beurteilen 5. Informed Consent innerhalb von 48 h nach Einsetzen der Influenza-Symptome bei Index-Patienten und innerhalb von 24 h nach Informed Consent der Index-Patienten 6. Adäquate Verhütung bei fortpflanzungsfähigen Teilnehmern über einen Zeitraum von drei Monaten nach Gabe der Prüfsubstanz <p>Ausschlusskriterien für Personen</p> <p>Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Influenza-Diagnose während der Influenzasaison 2018-2019 (November 2018 bis April 2019) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 2. Nicht im gleichen Haushalt mit dem Index-Patienten in der Zeit vom Screening bis Tag 10 3. Person, die nicht der Index-Patient ist, mit Influenza-ähnlichen Symptomen (Körpertemperatur > 37,5°C, Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, nasale Kongestion oder Ausfluss, Fieber oder Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Müdigkeit) am Tag der Voruntersuchung 4. Person, die nicht der Index-Patient ist, bei dem während der Influenzasaison 2018-2019 (November 2018 bis April 2019) eine Influenza diagnostiziert wurde oder ein starker Verdacht auf eine solche bestand 5. Geschwächtes Immunsystem (inkl. als Folge einer systemischen immunsuppressiven Therapie oder einer HIV-Infektion) 6. Einnahme von Baloxavir (Xofluza[®]), Peramivir (Rapiacta[®]), Laninamivir (Inavir[®]), Oseltamivir (Tamiflu[®]), Zanamivir (Relenza[®]) oder Amantadin (Symmetrel[®]) innerhalb von 30 Tagen vor der Voruntersuchung (inkl. Prophylaxe) 7. Nachgewiesene Allergie oder signifikante Unverträglichkeit gegenüber Baloxavir in der Vorgeschichte 8. Schwere Grunderkrankung (Grad 3 oder höher der Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 5) 9. Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Präparats vor der Voruntersuchung 10. Schwangerschaft oder Stillen 11. Irgendeine Bedingung oder Umstand, der nach Meinung des Prüferarztes die Sicherheit des Probanden oder die Qualität der Studiendaten beeinträchtigen würden |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 52 Studienzentren in Japan |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Einzel-dosis Baloxavir (20 mg Tabletten oder 2 %iges Granulat) oder Placebo an Tag 1 in Abhängigkeit von Alter und Gewicht des Probanden bei der Voruntersuchung</p> <p>Wirkstoff INN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baloxavir, 20 mg Tabletten • Baloxavir, 2 % Granulat <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo angepasst an Baloxavir 20 mg Tabletten oder 2 % Granulat <p>Personen ≥ 12 Jahre</p> <p><u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 80 kg: Einmalgabe 2 x 20 mg Baloxavir, oral • KG ≥ 80 kg: Einmalgabe 4 x 20 mg Baloxavir, oral <p><u>Placebo-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 80 kg: Einmalgabe 2 Placebo zu Baloxavir, oral • KG ≥ 80 kg: Einmalgabe, 4 Placebo zu Baloxavir, oral <p>Personen < 12 Jahre</p> <p><u>Baloxavir-Gruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 10 kg: Baloxavir 2 % Granulat 1 mg/kg (50 mg Granulat/kg KG) • KG 10 - < 20 kg: Baloxavir 2 % Granulat 10 mg (0,5 g Granulat [1 Päckchen]) • KG 20 - < 40 kg: Einmalgabe, 1 x 20 mg Baloxavir Tablette, oral • KG ≥ 40 kg: Einmalgabe, 2 x 20 mg Baloxavir Tabletten, oral |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Placebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KG < 10 kg: Placebo Granulat 1 mg/kg (50 mg Granulat/kg KG) • KG 10 - < 20 kg: Placebo Granulat 10 mg (0,5 g Granulat [1 Päckchen]) • KG 20 - < 40 kg: Einmalgabe, 1 Placebo zu Baloxavir Tablette, oral • KG ≥ 40 kg: Einmalgabe 2 Placebo zu Baloxavir Tabletten, oral <p>Nichtzulässige Therapien</p> <p>Rezeptpflichtige und rezeptfreie Medikamente oder Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit, die ab Einwilligung (Informed Consent) bis zum Ende der Untersuchungen an Tag 11 oder der Untersuchungen bei vorzeitiger Beendigung der Studie nicht erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antipyretika/Analgetika* • Medikamente gegen Influenza** • Kortikosteroide • Immunsuppressive Substanzen* • Influenzaimpfstoffe • Andere Studienmedikationen <p>* Nur systemische (oral, Injektion, rektal oder Einlauf) und nasale Formulierungen waren verboten</p> <p>** Einschließlich pflanzlicher Arzneimittel mit der Indikation für Influenzavirusinfektion wie Mao-to</p> <p>Die Verwendung von Influenzamedikamenten und Antipyretika/Analgetika war erlaubt, wenn eine Influenza diagnostiziert wurde, Influenza-ähnliche Symptome oder unerwünschte Ereignisse auftraten und der Prüfarzt die Einnahme für notwendig befand.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom (PFoSI) • Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza unabhängig von der Körpertemperatur oder Influenza-Symptomen (PIIS) • Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber, mindestens einem respiratorischen Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFaSI) • Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Fieber oder mindestens einem Influenza-Symptom und einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (TTFoSI) • Anteil asymptomatischer Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza (PAIIS) • Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom in Abhängigkeit der Behandlung des Index-Patienten (PFaSI-TI) • Anteil der RT-PCR negativen Personen mit Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSnonI) • Verhältnis der Serum-Antikörpertiter gegen das Influenzavirus am 15. Tag zu dem am Tag 1. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren UE • Laborparameter <p>Pharmakokinetischer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmawerte von S-033447 <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Index-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine planmäßige Visite an Tag 1/Screening-Visite • Durchführung des Influenza-Schnelltests und Nasopharynxabstrich <p>Personen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 planmäßige Visiten an Tag 1/Screening-Visite, Tag 5 (±2 Tage), einmal in der Zeit von Tag 1-10, Tag 11 (+3 Tage), Tag 15 (+7 Tage oder +14 Tage bei Abbruch) • Visite Tag 1-10: Die Personen kamen zur Visite, wenn die Körpertemperatur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ betrug und moderate oder schwere Influenza-ähnliche Symptome auftraten; lag diese Visite innerhalb des Zeitfensters der Visiten an Tag 5 oder Tag 11, konnten die für diese Tage geplanten Erhebungen durchgeführt werden <p><u>Durch die Person an den Tagen 1-10 selbst erhoben/gemessen und eingetragen wurden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpertemperatur (axillar) zweimal täglich (morgens, abends) an Tag 1-10 • Schwere der Influenza-Symptome zweimal täglich (morgens, abends) an Tag 1-10 <p>Daten, die vor der Medikamentengabe erhoben wurden, wurden in das nicht-elektronische Patiententagebuch eingetragen. ePRO ist ein elektronisches Erfassungssystem für patientenberichtete Endpunkte. Das System wurde der Person/dem Betreuer nach Einwilligung in die Teilnahme an der Studie ausgehändigt. Durch den Prüfarzt oder Studienkoordinator erfolgte eine Einweisung in die Nutzung und die Beurteilung der Messergebnisse</p> <p><u>Erhebung durch den Prüfarzt oder das Pflegepersonal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Erhebungen an Tag 1 erfolgten, wenn nicht anders angegeben, vor der Medikamentengabe • Körperliche Untersuchung bei jeder Visite, Körpergröße und -gewicht nur bei Visite 1 • Schwangerschaftstest bei Visite 1 • Nasopharynxabstrich bei jeder Visite • Laborwerte bei den Visiten an Tag 1, Tag 5 und Tag 15 • Serum-Antikörpertiter bei Visite 1 und 7 • Blutproben für Pharmakokinetik-Analysen von Baloxavir an Tag 5, einmal in der Zeit von Tag 1-10 und an Tag 15 • Fragen zur Nahrungsaufnahme vor und nach Medikamentengabe an Tag 1 <p>Unerwünschte Ereignisse wurden fortlaufend erhoben. Innerhäusliche Infektionen von weiteren, zusätzlichen Haushaltskontaktpersonen der Index-Patienten wurden nur erfasst, wenn diese zustimmten.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Geplant war, insgesamt 750 Probanden (375 Probanden/Gruppe) einzuschließen, um für den primären Endpunkt (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom) mit dem modifiziertem Poisson-Regressionsmodell einen signifikanten Unterschied der Influenza-Inzidenzraten der Baloxavir- und der Placebo-Gruppe nachzuweisen:</p> <p>In zwei früheren Phase 3 Studien mit Laninamivir lagen die Influenza-Inzidenzraten der Placebo-Gruppen bei 19,4 % (95 %-KI 13,5-25,4 %) und 12,1 % (95 %-KI 8,2-16,0 %).</p> <p>Da in der BLOCKSTONE Studie sowohl Index-Patienten als auch Personen Baloxavir einnehmen konnten, wurde angenommen, dass der Anteil an Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom in der Placebo-Gruppe bei 10 % liegt.</p> <p>Das gepoolte Risikoverhältnis (RR, risk ratio) der Laninamivir- versus Placebo-Gruppe wurde mit 0,43 (95 %-KI 0,31-0,61) berechnet. Das Risikoverhältnis für die Baloxavir- versus Placebo-Gruppe wurde auf 0,4 festgelegt.</p> <p>Basierend auf diesen Behandlungseffektstärken ergaben 10.000 Durchläufe der Monte-Carlo-Simulation, dass 748 Probanden (374 Probanden/Gruppe) ausreichen, um mit dem modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % einen Unterschied nachzuweisen. Unter der Annahme, dass zwei Probanden aus der primären Analysepopulation ausgeschlossen würden, wurde eine Stichprobengröße von 750 Probanden festgelegt.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>In der Studie wurden keine Interimsanalysen und Datenüberwachungen geplant oder durchgeführt.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Ansicht des Prüfarztes bei schweren oder nicht tolerierbaren UE • Wunsch des Probanden/gesetzlichen Vertreters • Verlust beim Follow-up • Versterben • Andere Gründe |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die stochastische Minimierungsmethode wurde angewandt. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <p>Die Personen wurden im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 zu Baloxavir oder Placebo mithilfe des Interactive Web Response Systems (IWRS) randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte nach der stochastischen Minimierungsmethode stratifiziert nach folgenden drei Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von Beginn der Influenza des Index-Patienten bis zur Einwilligung (Informed Consent) der Person (< 24 h oder ≥ 24 h) • Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Baloxavir oder andere Behandlung) • Alter der Person (< 12 Jahre oder ≥ 12 Jahre) |

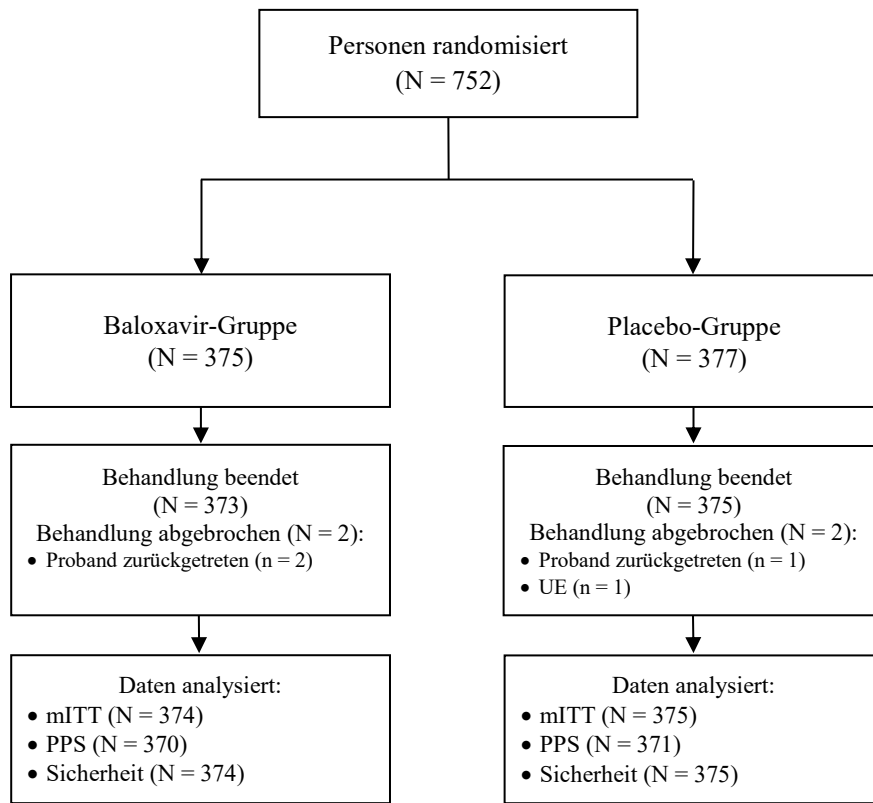
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Ein Interactive Web Response System (IWRS) wurde zur zentralen Randomisierung der Probanden und Zuteilung der Studienmedikation eingesetzt. |
| 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? | Arzneimittelkennungen wurden mithilfe des IWRS nach dem Randomisierungsplan zugewiesen. Die Behandlungsfolge war nur wenigen designierten Mitarbeitern des Anbieters der Interactive Response Technology (IRT) bzw. beauftragten Personen bekannt. |
| 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? | BLOCKSTONE ist eine randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie. Der Randomisierungsplan wurde vertraulich behandelt und war bis zur Aufhebung der Verblindung für niemanden zugänglich, mit Ausnahme von Personen, die für die Medikamentenversorgung verantwortlich waren, dem klinischen Koordinator des IWRS, IWRS-Personal und Personen, die Analysen von Plasmakonzentrationen durchführten sowie Sicherheitspersonal, wenn gemäß den lokalen behördlichen Vorgaben unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkungen vermutet wurden. Eine Entblindung durfte nur in Notfällen oder bei Auftreten von UE, für deren adäquate Behandlung die Kenntnis der Studienmedikation relevant war, erfolgen. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Studie hatte ein Doppel-Dummy-Design mit Placebo in Aussehen, Kennzeichnung, Verpackung und Etikettierung angepasst an Baloxavir Tabletten oder Granulat. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Populationen Modified Intention to treat (mITT) -Population Zur mITT Population zählten alle randomisierten Personen, die das Studienmedikament erhalten hatten und für die als Haushaltskontaktpersonen von Influenza-infizierten Index-Patienten nach Einschluss in die Studie Wirksamkeitsdaten vorlagen. Die Analyse der mITT erfolgte nach durch Randomisierung zugewiesener Behandlung. Per Protocol Set (PPS) Die PPS Population umfasst Personen der mITT, die keine der folgenden Bedingungen erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> • Verstöße gegen Ein- oder Ausschlusskriterien • Verstöße gegen Prozeduren |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Sicherheitspopulation</p> <p>Alle randomisierten Personen mit Good clinical practice (GCP)-konformem Verhalten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Personen wurden entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten hatten, analysiert.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Wirksamkeitsanalysen wurden primär für die mITT-Population durchgeführt. Die PPs wurde für ergänzende Analysen des primären Endpunkts herangezogen.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunkts (Anteil der Personen mit einer mit RT-PCR nachgewiesenen Influenza, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (PFaSI) wurde für die mITT und die PPS durchgeführt.</p> <p>Für die primäre Analyse wurde für das Risikoverhältnis der Baloxavir-Gruppe versus Placebo-Gruppe (unabhängig davon, ob die Person alle folgenden Punkte bestätigte oder nicht: Fieber, mindestens ein respiratorische Symptom und Influenzainfektion) sowie das 95 % Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet mithilfe der modifizierten Poisson-Regression der binären Antwort auf die Behandlung unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Zeit von Beginn der Influenza des Index-Patienten bis zur Einwilligung (Informed Consent) der Person (< 24 h oder ≥ 24 h), Behandlung der Influenza des Index-Patienten (Baloxavir oder andere Behandlung) Alter der Person (< 12 Jahre oder ≥ 12 Jahre) als Kovariaten.</p> <p>„Keine Behandlung“ wurde zu den Influenza-Behandlungskategorien hinzugefügt, wenn die Influenza des Indexes-Patienten nicht behandelt wurde.</p> <p>Die modifizierte Poisson-Regression verwendete den Sandwich-Schätzer zur Schätzung der Kovarianzmatrix.</p> <p>Die sekundäre Analyse des primären Endpunkts in der mITT erfolgte mittels Clopper-Pearson-Methode.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen beruhten auf einem Vergleich der sekundären Endpunkte der Baloxavir-Gruppe und der Placebo-Gruppe.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte basierten ausschließlich auf der mTTI-Population.</p> <p>Zur Anwendung kamen die modifizierte Poisson-Regression wie für den primären Endpunkt beschrieben und der Kaplan-Meier-Schätzer (Details s. Tabelle 4-3).</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden nach Organsystemen und Einzelergebnissen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) klassifiziert.</p> <p>Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden deskriptiv in jedem Studienarm zusammengefasst.</p> <p>Inzidenz und 95 % Konfidenzintervall wurden mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt durchgeführt: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von Beginn der Influenza des Index-Patienten bis zur Einwilligung (Informed Consent) der Person <ul style="list-style-type: none"> ○ < 24 h ○ ≥ 24 h • Behandlung der Influenza des Index-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Baloxavir ○ andere Behandlung • Alter der Person <ul style="list-style-type: none"> ○ < 12 Jahre ○ ≥ 12 Jahre • Hoch-Risikofaktor der Person <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorhanden ○ Nicht vorhanden • Raucherstatus der Person <ul style="list-style-type: none"> ○ ja ○ nein • Influenzaimpfung der Person <ul style="list-style-type: none"> ○ ja ○ nein • Alter des Index-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ < 12 Jahre ○ ≥ 12 Jahre • Alter des Index-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ < 6 Jahre ○ ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre ○ ≥ 12 Jahre • Raucherstatus des Index-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ ja ○ nein • Influenzaimpfung des Index-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ ja ○ nein • Virustiter des Index-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ < medianer Wert ○ ≥ medianer Wert • Influenzavirus Typ/Subtyp des Index-Patienten nach RT-PCR <ul style="list-style-type: none"> ○ A/H1N1pdm ○ A/H3NX ○ B <p>Ergänzend wurde der primäre Endpunkt in folgenden Populationen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse für die PPS • Primäre Analyse aller randomisierten Personen von Influenza-infizierten Index-Patienten (RT-PCR positiv) der mITT für die Wirksamkeitsdaten vorlagen (virologische Daten mittels RT-PCR oder Körpertemperatur oder Influenza-Symptomscore) und die bei der Voruntersuchung nicht mit dem Influenzavirus infiziert waren (RT-PCR negativ). |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|---|
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | In die Studie eingeschlossen und randomisiert: N = 752 Haushaltskontaktpersonen von 545 Index-Patienten: Baloxavir-Gruppe: N = 375 Placebo-Gruppe: N = 377 Behandlung beendet: N = 748 Baloxavir-Gruppe: N = 373 Placebo-Gruppe: N = 375 mITT: N = 749 Baloxavir-Gruppe: N = 374 Placebo-Gruppe: N = 375 PPS: N = 741 Baloxavir-Gruppe: N = 370 Placebo-Gruppe: N = 371 Sicherheitspopulation (entspricht der mITT): N = 749 Baloxavir-Gruppe: N = 374 Placebo-Gruppe: N = 375 |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Anzahl der randomisierten Personen Baloxavir-Gruppe: N = 375 Placebo-Gruppe: N = 377 b) Anzahl der behandelten Personen (mITT) Baloxavir-Gruppe: N = 374 Placebo-Gruppe: N = 375 c) Anzahl der ausgewerteten Personen/primärer Endpunkt (mITT) Baloxavir-Gruppe: N = 374 Placebo-Gruppe: N = 375 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Insgesamt vier Personen haben die Behandlung abgebrochen: Baloxavir-Gruppe: • Personen zurückgetreten (n = 2) Placebo-Gruppe: • Personen zurückgetreten (n = 1) • Unerwünschte Ereignisse (n = 1) Aus der mITT-Population wurden drei Personen ausgeschlossen: Baloxavir-Gruppe: • Personen keine Studienmedikation erhalten (n = 1) Placebo-Gruppe: • Personen nicht GCP-konform (n = 1) • Personen keine Studienmedikation erhalten (n = 1) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn (erster Teilnehmer randomisiert): 09.11.2018 Studienende (letzter Teilnehmer abgeschlossen): 25.03.2019 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



mITT: modified Intention to treat, PPS: Per Protocol Set

Quelle: CSR Tabellen 14.1.2, 14.1.4.1, 14.1.4.2 (Shionogi & Co., Ltd. 2019)

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 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLOCKSTONE

Studie: BLOCKSTONE

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
| Clinical Study Protocol: 1719T0834 | A |
| Statistical Analysis Plan: 1719T0834 | B |
| Clinical Study Report: 1719T0834 | C |

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:

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Vergleichsstudie; die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 zufällig auf die beiden Studienarme verteilt (A)

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Personen wurden mittels interactive Web Response Systems (IWRS) im Verhältnis 1 : 1 in die Studienarme randomisiert. Das IWRS wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert. (C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des IWRS durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Mitarbeitern der Studienzentren, den Prüfarzten, den Mitgliedern des Sponsorenteams noch den Statistikern zugänglich. (C)

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:

BLOCKSTONE ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Patienten mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BLOCKSTONE ist eine randomisierte, verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Studienzentren waren bis zur Bestimmung der primären Wirksamkeit verblindet. Somit waren die Studienzentren mindestens bis zum Ende der verblindeten Phase verblindet. Die Entblindung der Studienzentren durfte nur in Notfällen erfolgen. (C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Anwendungsgebiet wurden für die Analysepopulation Personen < 12 Jahren und Personen mit Hochrisiko-Faktoren aus der Gesamtstudienpopulation ausgeschlossen. Die beiden Behandlungsgruppen der Analysepopulation sind sich bezüglich aller in Tabelle 4-13 dargestellten demographischen und weiteren Charakteristika genauso ähnlich wie die beiden Behandlungsgruppen der Gesamtstudienpopulation. Das heißt, die Reduzierung der Gesamtstudienpopulation auf die Analysepopulation hat keine verzerrende Auswirkung auf die Randomisierung. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Krankheitsbedingte Einzel- und/oder Begleitsymptome (Influenzanachweis über RT-PCR, Fieber, respiratorisches/Influenza Symptom)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Hauptanalyse wurde gemäß des ITT-Prinzips adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

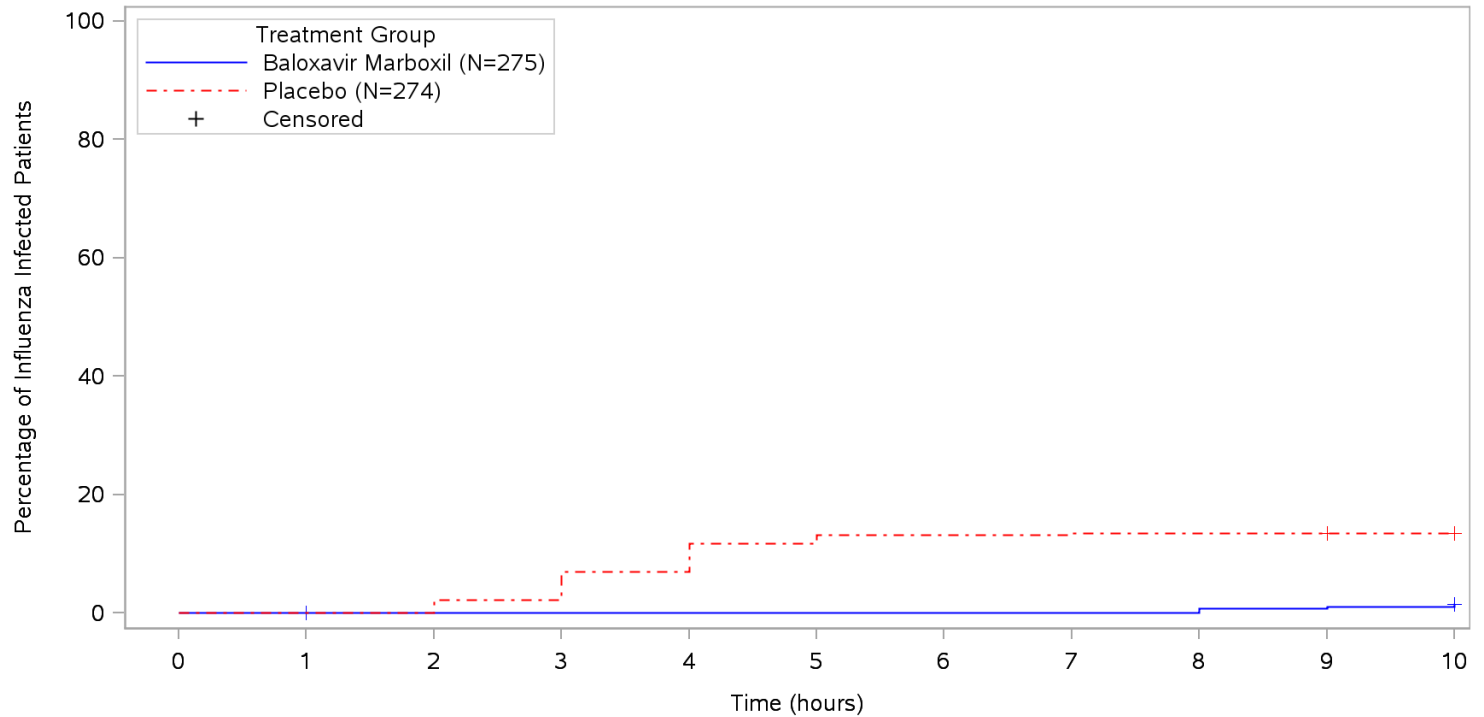
Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Inhalt

| | Seite |
|----------------------------------|--------------|
| Sensitivitätsanalysen | 141 |
| Subgruppenanalysen..... | 144 |
| Wirksamkeit..... | 144 |
| Verträglichkeit..... | 158 |
| Generelle Verträglichkeit..... | 158 |
| Spezifische Verträglichkeit..... | 342 |
| Weitere Analysen | 353 |

Sensitivitätsanalysen

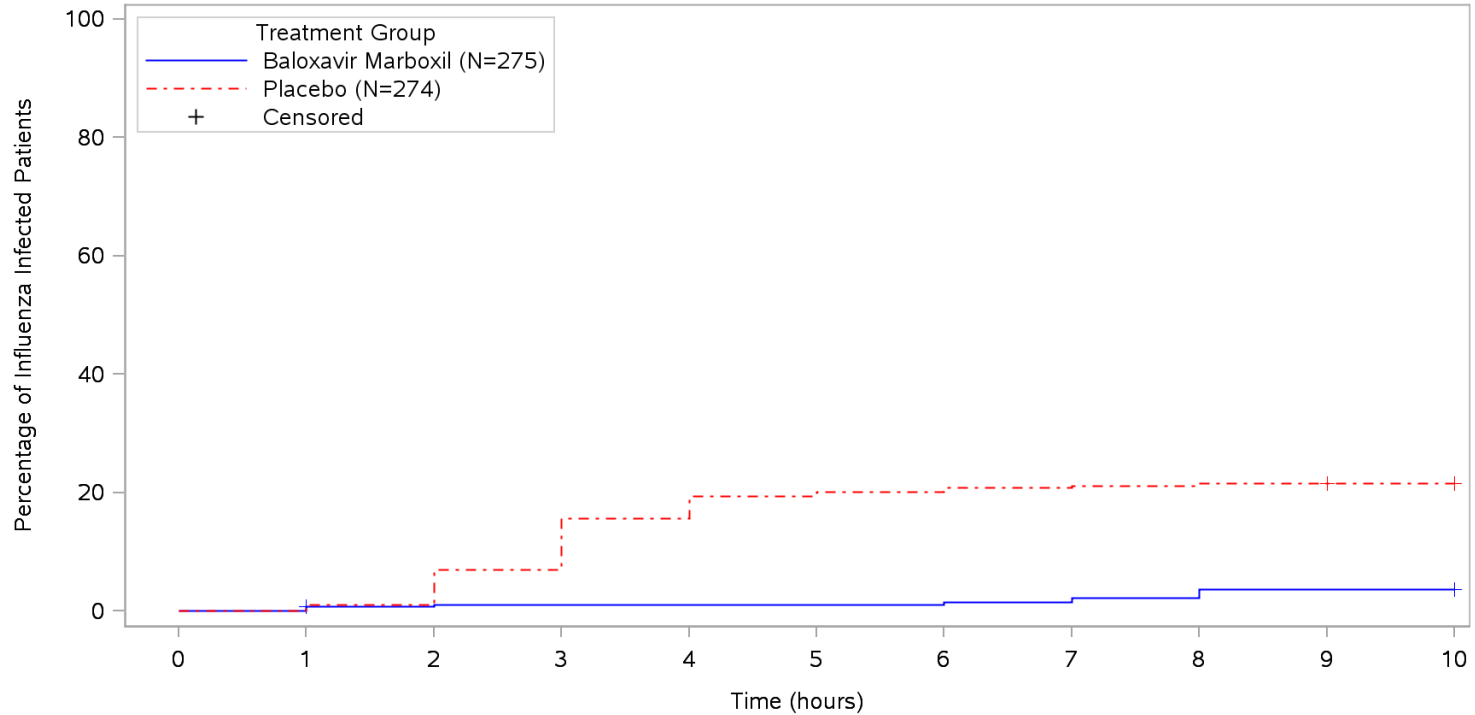
POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
ENDPOINT: Time to RT-PCR positive, Fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) and at least one Respiratory Symptom
STUDY: XV41428



| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk | | | | | | | | | | | |
| Baloxavir Marboxil | 275 | 275 | 274 | 274 | 274 | 274 | 274 | 274 | 274 | 272 | 271 |
| Placebo | 274 | 274 | 274 | 268 | 255 | 242 | 238 | 238 | 237 | 237 | 236 |
| Patients censored | | | | | | | | | | | |
| Baloxavir Marboxil | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 271 |
| Placebo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 237 |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/g_km.sas
 Output: ..RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/g_km_EP01DES_IMITT.pdf
 01JUL2020 9:41

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
ENDPOINT: Time to RT-PCR positive, Fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) or at least one Influenza Symptom
STUDY: XV41428



| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patients at risk | | | | | | | | | | | |
| Baloxavir Marboxil | 275 | 275 | 272 | 271 | 271 | 271 | 271 | 270 | 268 | 264 | 264 |
| Placebo | 274 | 274 | 271 | 255 | 231 | 221 | 219 | 217 | 216 | 215 | 214 |
| Patients censored | | | | | | | | | | | |
| Baloxavir Marboxil | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 265 |
| Placebo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 215 |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/g_km.sas
 Output: ..RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/g_km_EP02DES_IMITT.pdf
 01JUL2020 9:41

Subgruppenanalysen

Wirksamkeit

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) and at least one Respiratory Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name | Level | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|-------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|-------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 4 | 1,5 | 0,40 | 3,68 | 274 | 100,0 | 37 | 13,5 | 9,69 | 18,13 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,27 | -0,120 | Algorithm converged. | -0,163 | -0,078 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,30 | <.0001 | | 9,28 | Algorithm converged. | 3,35 | 25,69 | |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 0,00 | 8,41 | 44 | 16,1 | 6 | 13,6 | 5,17 | 27,35 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 4 | 1,7 | 0,47 | 4,34 | 230 | 83,9 | 31 | 13,5 | 9,34 | 18,58 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 0,32 | -0,118 | Algorithm converged. | -0,165 | -0,070 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,05 | 0,36 | <.0001 | | 7,85 | Algorithm converged. | 2,82 | 21,89 | |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 4 | 1,9 | 0,53 | 4,90 | 204 | 74,5 | 33 | 16,2 | 11,40 | 21,96 | 0,10 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 0,30 | -0,142 | Algorithm converged. | -0,196 | -0,088 | 0,12 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,33 | <.0001 | | - | 8,33 | Algorithm converged. | 3,01 | 23,09 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 0,00 | 5,21 | 70 | 25,5 | 4 | 5,7 | 1,58 | 13,99 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 2 | 2,4 | 0,29 | 8,43 | 80 | 29,2 | 18 | 22,5 | 13,91 | 33,21 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,38 | -0,201 | Algorithm converged. | -0,298 | -0,104 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,45 | 0,0022 | | - | 9,34 | Algorithm converged. | 2,24 | 38,95 |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 2 | 1,6 | 0,20 | 5,75 | 124 | 45,3 | 15 | 12,1 | 6,93 | 19,17 | 0,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,54 | -0,105 | Algorithm converged. | -0,166 | -0,043 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,58 | 0,0068 | | 7,44 | Algorithm converged. | 1,74 | 31,85 | |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 0,00 | 5,21 | 70 | 25,5 | 4 | 5,7 | 1,58 | 13,99 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 0,00 | 2,89 | 130 | 47,4 | 14 | 10,8 | 6,01 | 17,41 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--|---------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| | >= median | 149 | 54,2 | 4 | 2,7 | 0,74 | 6,73 | 144 | 52,6 | 23 | 16,0 | 10,40 | 23,00 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,43 | -0,133 | Algorithm converged. | -0,198 | -0,068 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,06 | 0,47 | 0,0007 | | 5,95 | Algorithm converged. | 2,11 | 16,78 |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 1 | A/H1pdm | 132 | 48,0 | 2 | 1,5 | 0,18 | 5,37 | 132 | 48,2 | 12 | 9,1 | 4,79 | 15,34 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,70 | -0,076 | Algorithm converged. | -0,129 | -0,022 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,73 | 0,0175 | | 6,00 | Algorithm converged. | 1,37 | 26,29 |
| | A/H3NX | 126 | 45,6 | 2 | 1,6 | 0,19 | 5,62 | 133 | 48,5 | 25 | 18,8 | 12,55 | 26,48 | 0,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,30 | -0,172 | Algorithm converged. | -0,242 | -0,102 | 0,08 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,35 | 0,0006 | | 11,84 | Algorithm converged. | 2,86 | 48,97 |
| | B | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | Miscellaneous | 15 | 5,5 | 0 | 0,0 | 0,00 | 21,80 | 7 | 2,6 | 0 | 0,0 | 0,00 | 40,96 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 2 | A | 258 | 93,8 | 4 | 1,6 | 0,42 | 3,92 | 265 | 96,7 | 37 | 14,0 | 10,02 | 18,73 | 0,10 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,28 | -0,124 | Algorithm converged. | -0,168 | -0,080 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,31 | <.0001 | | 9,01 | Algorithm converged. | 3,26 | 24,91 |
| | B | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | Miscellaneous | 15 | 5,5 | 0 | 0,0 | 0,00 | 21,80 | 7 | 2,6 | 0 | 0,0 | 0,00 | 40,96 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Time from Onset of Influenza Virus Infection of Index Patient to Informed Consent of Subject | < 24 hours | 199 | 72,4 | 3 | 1,5 | 0,31 | 4,34 | 199 | 72,6 | 28 | 14,1 | 9,56 | 19,69 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,31 | -0,126 | Algorithm converged. | -0,177 | -0,074 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,35 | 0,0002 | 0,9847 | 9,33 | Algorithm converged. | 2,88 | 30,20 |
| | >= 24 hours | 76 | 27,6 | 1 | 1,3 | 0,03 | 7,11 | 75 | 27,4 | 9 | 12,0 | 5,64 | 21,56 | 0,10 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,79 | -0,107 | Algorithm converged. | -0,185 | -0,029 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,84 | 0,0338 | | 9,12 | Algorithm converged. | 1,18 | 70,22 |
| Vaccination Status of Subject | Yes | 99 | 36,0 | 2 | 2,0 | 0,25 | 7,11 | 90 | 32,8 | 17 | 18,9 | 11,41 | 28,51 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,40 | -0,169 | Algorithm converged. | -0,254 | -0,083 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,45 | 0,0023 | 0,9825 | 9,35 | Algorithm converged. | 2,22 | 39,35 |
| | No | 176 | 64,0 | 2 | 1,1 | 0,14 | 4,04 | 184 | 67,2 | 20 | 10,9 | 6,77 | 16,29 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,41 | -0,097 | Algorithm converged. | -0,145 | -0,050 | 0,10 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,44 | 0,0021 | | 9,57 | Algorithm converged. | 2,27 | 40,32 |
| Vaccination Status of Index Patient | Yes | 80 | 29,1 | 2 | 2,5 | 0,30 | 8,74 | 82 | 29,9 | 16 | 19,5 | 11,58 | 29,74 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,48 | -0,170 | Algorithm converged. | -0,262 | -0,078 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,54 | 0,0051 | 0,7666 | 7,80 | Algorithm converged. | 1,85 | 32,85 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) and at least one Respiratory Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---|-------------------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------|--------------------------|---------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| | No | 195 | 70,9 | 2 | 1,0 | 0,12 | 3,66 | 192 | 70,1 | 21 | 10,9 | 6,90 | 16,23 | 0,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,37 | -0,099 | Algorithm converged. | -0,145 | -0,053 | 0,09 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,39 | 0,0012 | | 10,66 | Algorithm converged. | 2,54 | 44,86 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 1 | Baloxavir Marboxil | 141 | 51,3 | 2 | 1,4 | 0,17 | 5,03 | 145 | 52,9 | 13 | 9,0 | 4,86 | 14,84 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,66 | -0,075 | Algorithm converged. | -0,126 | -0,025 | 0,16 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,69 | 0,0140 | 0,5429 | 6,32 | Algorithm converged. | 1,45 | 27,51 |
| | Other than Baloxavir Marboxil | 134 | 48,7 | 2 | 1,5 | 0,18 | 5,29 | 129 | 47,1 | 24 | 18,6 | 12,30 | 26,41 | 0,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,29 | -0,171 | Algorithm converged. | -0,241 | -0,101 | 0,08 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,33 | 0,0005 | | 12,47 | Algorithm converged. | 3,01 | 51,68 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 2 | Baloxavir Marboxil | 141 | 51,3 | 2 | 1,4 | 0,17 | 5,03 | 145 | 52,9 | 13 | 9,0 | 4,86 | 14,84 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,66 | -0,075 | Algorithm converged. | -0,126 | -0,025 | 0,16 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,69 | 0,0140 | - | 6,32 | Algorithm converged. | 1,45 | 27,51 |
| | Oseltamivir | 87 | 31,6 | 1 | 1,1 | 0,03 | 6,24 | 81 | 29,6 | 16 | 19,8 | 11,73 | 30,09 | 0,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,37 | -0,186 | Algorithm converged. | -0,276 | -0,096 | 0,06 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,43 | 0,0053 | | 17,19 | Algorithm converged. | 2,33 | 126,66 |
| | Other | 47 | 17,1 | 1 | 2,1 | 0,05 | 11,29 | 48 | 17,5 | 8 | 16,7 | 7,48 | 30,22 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,91 | -0,145 | Algorithm converged. | -0,259 | -0,032 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,98 | 0,0479 | | 7,83 | Algorithm converged. | 1,02 | 60,22 |
| Current Smoking Habit of Subject | Yes | 34 | 12,4 | 1 | 2,9 | 0,07 | 15,33 | 35 | 12,8 | 5 | 14,3 | 4,81 | 30,26 | 0,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 1,65 | -0,113 | Algorithm converged. | -0,243 | 0,016 | 0,21 | Algorithm converged. | 0,03 | 1,67 | 0,1392 | - | 4,86 | Algorithm converged. | 0,60 | 39,45 |
| | No | 241 | 87,6 | 3 | 1,2 | 0,26 | 3,59 | 239 | 87,2 | 32 | 13,4 | 9,34 | 18,37 | 0,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,27 | -0,121 | Algorithm converged. | -0,167 | -0,076 | 0,09 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,30 | <.0001 | | 10,76 | Algorithm converged. | 3,34 | 34,65 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population, Index Patients with positive RT-PCR at Baseline, Subjects with negative RT-PCR at Baseline
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) and at least one Respiratory Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=250) | | | | | | Placebo (N=251) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|----------------------------|-------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|-------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| All | n/a | 250 | 100,0 | 3 | 1,2 | 0,25 | 3,47 | 251 | 100,0 | 29 | 11,6 | 7,88 | 16,17 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,31 | -0,104 | Algorithm converged. | -0,145 | -0,062 | 0,10 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,34 | 0,0002 | | 9,63 | Algorithm converged. | 2,97 | 31,20 | |
| Sex | Male | 40 | 16,0 | 0 | 0,0 | 0,00 | 8,81 | 41 | 16,3 | 5 | 12,2 | 4,08 | 26,20 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 210 | 84,0 | 3 | 1,4 | 0,30 | 4,12 | 210 | 83,7 | 24 | 11,4 | 7,46 | 16,53 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,38 | -0,100 | Algorithm converged. | -0,146 | -0,054 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,41 | 0,0006 | | 8,00 | Algorithm converged. | 2,45 | 26,16 | |
| Age of Subject | >= 12 years | 250 | 100,0 | 3 | 1,2 | 0,25 | 3,47 | 251 | 100,0 | 29 | 11,6 | 7,88 | 16,17 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,31 | -0,104 | Algorithm converged. | -0,145 | -0,062 | 0,10 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,34 | 0,0002 | NE | 9,63 | Algorithm converged. | 2,97 | 31,20 | |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 184 | 73,6 | 3 | 1,6 | 0,34 | 4,69 | 185 | 73,7 | 25 | 13,5 | 8,94 | 19,30 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,36 | -0,119 | Algorithm converged. | -0,171 | -0,066 | 0,12 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,39 | 0,0004 | - | 8,29 | Algorithm converged. | 2,55 | 26,97 | |
| | >= 12 years | 66 | 26,4 | 0 | 0,0 | 0,00 | 5,44 | 66 | 26,3 | 4 | 6,1 | 1,68 | 14,80 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 73 | 29,2 | 1 | 1,4 | 0,03 | 7,40 | 68 | 27,1 | 14 | 20,6 | 11,74 | 32,12 | 0,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,42 | -0,192 | Algorithm converged. | -0,292 | -0,092 | 0,07 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,49 | 0,0080 | - | 15,03 | Algorithm converged. | 2,03 | 111,24 | |
| | >= 6 to < 12 years | 111 | 44,4 | 2 | 1,8 | 0,22 | 6,36 | 117 | 46,6 | 11 | 9,4 | 4,79 | 16,20 | 0,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 0,82 | -0,076 | Algorithm converged. | -0,134 | -0,018 | 0,19 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,85 | 0,0291 | | 5,22 | Algorithm converged. | 1,18 | 23,02 | |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population, Index Patients with positive RT-PCR at Baseline, Subjects with negative RT-PCR at Baseline
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) and at least one Respiratory Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name | Level | Baloxavir Marboxil (N=250) | | | | | | Placebo (N=251) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|-------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| >= 12 years | | 66 | 26,4 | 0 | 0,0 | 0,00 | 5,44 | 66 | 26,3 | 4 | 6,1 | 1,68 | 14,80 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < median | | 112 | 44,8 | 0 | 0,0 | 0,00 | 3,24 | 122 | 48,6 | 13 | 10,7 | 5,80 | 17,53 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| >= median | | 138 | 55,2 | 3 | 2,2 | 0,45 | 6,22 | 129 | 51,4 | 16 | 12,4 | 7,26 | 19,36 | 0,16 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 0,55 | -0,102 | Algorithm converged. | -0,164 | -0,040 | 0,18 | Algorithm converged. | 0,05 | 0,59 | 0,0048 | | 5,71 | Algorithm converged. | 1,70 | 19,12 | |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A/H1pdm | | 127 | 50,8 | 2 | 1,6 | 0,19 | 5,57 | 125 | 49,8 | 10 | 8,0 | 3,90 | 14,22 | 0,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 0,86 | -0,064 | Algorithm converged. | -0,117 | -0,012 | 0,20 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,88 | 0,0335 | | 5,08 | Algorithm converged. | 1,14 | 22,72 | |
| A/H3NX | | 111 | 44,4 | 1 | 0,9 | 0,02 | 4,92 | 119 | 47,4 | 19 | 16,0 | 9,90 | 23,81 | 0,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,36 | -0,151 | Algorithm converged. | -0,219 | -0,083 | 0,06 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,41 | 0,0047 | | 17,72 | Algorithm converged. | 2,41 | 130,19 | |
| B | | 2 | 0,8 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | 2 | 0,8 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Miscellaneous | | 10 | 4,0 | 0 | 0,0 | 0,00 | 30,85 | 5 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,00 | 52,18 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | | 238 | 95,2 | 3 | 1,3 | 0,26 | 3,64 | 244 | 97,2 | 29 | 11,9 | 8,11 | 16,62 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,32 | -0,106 | Algorithm converged. | -0,149 | -0,063 | 0,11 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,34 | 0,0002 | | 9,43 | Algorithm converged. | 2,91 | 30,54 | |
| B | | 2 | 0,8 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | 2 | 0,8 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Miscellaneous | | 10 | 4,0 | 0 | 0,0 | 0,00 | 30,85 | 5 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0,00 | 52,18 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population, Index Patients with positive RT-PCR at Baseline, Subjects with negative RT-PCR at Baseline
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) and at least one Respiratory Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| Name | Level | Baloxavir Marboxil (N=250) | | | | | | Placebo (N=251) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Time from Onset of Influenza Virus Infection of Index Patient to Informed Consent of Subject | < 24 hours | 181 | 72,4 | 2 | 1,1 | 0,13 | 3,93 | 186 | 74,1 | 24 | 12,9 | 8,45 | 18,59 | 0,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,32 | -0,118 | Algorithm converged. | -0,169 | -0,067 | 0,09 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,36 | 0,0007 | - | 11,68 | Algorithm converged. | 2,80 | 48,69 |
| | >= 24 hours | 69 | 27,6 | 1 | 1,4 | 0,04 | 7,81 | 65 | 25,9 | 5 | 7,7 | 2,54 | 17,05 | 0,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 1,55 | -0,062 | Algorithm converged. | -0,133 | 0,008 | 0,19 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,57 | 0,1228 | | 5,31 | Algorithm converged. | 0,64 | 44,23 |
| Vaccination Status of Subject | Yes | 90 | 36,0 | 1 | 1,1 | 0,03 | 6,04 | 79 | 31,5 | 12 | 15,2 | 8,10 | 25,03 | 0,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,49 | -0,141 | Algorithm converged. | -0,223 | -0,059 | 0,07 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,55 | 0,0111 | 0,6558 | 13,67 | Algorithm converged. | 1,82 | 102,80 |
| | No | 160 | 64,0 | 2 | 1,3 | 0,15 | 4,44 | 172 | 68,5 | 17 | 9,9 | 5,86 | 15,35 | 0,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,51 | -0,086 | Algorithm converged. | -0,134 | -0,039 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,54 | 0,0052 | | 7,91 | Algorithm converged. | 1,86 | 33,68 |
| Vaccination Status of Index Patient | Yes | 71 | 28,4 | 1 | 1,4 | 0,04 | 7,60 | 74 | 29,5 | 12 | 16,2 | 8,67 | 26,61 | 0,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,58 | -0,148 | Algorithm converged. | -0,236 | -0,060 | 0,09 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,65 | 0,0174 | 0,8124 | 11,51 | Algorithm converged. | 1,54 | 86,26 |
| | No | 179 | 71,6 | 2 | 1,1 | 0,14 | 3,98 | 177 | 70,5 | 17 | 9,6 | 5,70 | 14,93 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,47 | -0,085 | Algorithm converged. | -0,131 | -0,039 | 0,12 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,50 | 0,0036 | | 8,60 | Algorithm converged. | 2,02 | 36,66 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 1 | Baloxavir Marboxil | 131 | 52,4 | 2 | 1,5 | 0,19 | 5,41 | 134 | 53,4 | 9 | 6,7 | 3,12 | 12,37 | 0,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 1,02 | -0,052 | Algorithm converged. | -0,099 | -0,005 | 0,23 | Algorithm converged. | 0,05 | 1,03 | 0,0550 | 0,2840 | 4,40 | Algorithm converged. | 0,97 | 19,98 |
| | Other than Baloxavir Marboxil | 119 | 47,6 | 1 | 0,8 | 0,02 | 4,59 | 117 | 46,6 | 20 | 17,1 | 10,77 | 25,16 | 0,04 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,31 | -0,163 | Algorithm converged. | -0,233 | -0,092 | 0,05 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,36 | 0,0030 | | 20,34 | Algorithm converged. | 2,77 | 149,12 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 2 | Baloxavir Marboxil | 131 | 52,4 | 2 | 1,5 | 0,19 | 5,41 | 134 | 53,4 | 9 | 6,7 | 3,12 | 12,37 | 0,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 1,02 | -0,052 | Algorithm converged. | -0,099 | -0,005 | 0,23 | Algorithm converged. | 0,05 | 1,03 | 0,0550 | - | 4,40 | Algorithm converged. | 0,97 | 19,98 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population, Index Patients with positive RT-PCR at Baseline, Subjects with negative RT-PCR at Baseline
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) and at least one Respiratory Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=250) | | | | | | Placebo (N=251) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|----------------------------|-------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|-------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| | Oseltamivir | 74 | 29,6 | 0 | 0,0 | 0,00 | 4,86 | 70 | 27,9 | 12 | 17,1 | 9,18 | 28,03 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Other | 45 | 18,0 | 1 | 2,2 | 0,06 | 11,77 | 47 | 18,7 | 8 | 17,0 | 7,65 | 30,81 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,93 | -0,148 | Algorithm converged. | -0,264 | -0,032 | 0,13 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,00 | 0,0503 | | 7,66 | Algorithm converged. | 1,00 | 58,80 | |
| High Risk Factor of Subject | Absence | 250 | 100,0 | 3 | 1,2 | 0,25 | 3,47 | 251 | 100,0 | 29 | 11,6 | 7,88 | 16,17 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,31 | -0,104 | Algorithm converged. | -0,145 | -0,062 | 0,10 | Algorithm converged. | 0,03 | 0,34 | 0,0002 | | NE | 9,63 | Algorithm converged. | 2,97 | 31,20 |
| Current Smoking Habit of Subject | Yes | 30 | 12,0 | 1 | 3,3 | 0,08 | 17,22 | 35 | 13,9 | 5 | 14,3 | 4,81 | 30,26 | 0,21 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 1,88 | -0,110 | Algorithm converged. | -0,242 | 0,023 | 0,23 | Algorithm converged. | 0,03 | 1,89 | 0,1725 | | - | 4,29 | Algorithm converged. | 0,53 | 34,68 |
| | No | 220 | 88,0 | 2 | 0,9 | 0,11 | 3,25 | 216 | 86,1 | 24 | 11,1 | 7,25 | 16,08 | 0,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,31 | -0,102 | Algorithm converged. | -0,146 | -0,058 | 0,08 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,34 | 0,0006 | | 12,22 | Algorithm converged. | 2,92 | 51,08 | |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) or at least one Influenza Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---|--------------------|----------------------------|-------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|-------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| Name | Level | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| | | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 10 | 3,6 | 1,76 | 6,59 | 274 | 100,0 | 59 | 21,5 | 16,81 | 26,88 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,28 | -0,179 | Algorithm converged. | -0,232 | -0,126 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,09 | 0,32 | <.0001 | | 5,92 | Algorithm converged. | 3,09 | 11,33 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 0,06 | 12,57 | 44 | 16,1 | 10 | 22,7 | 11,47 | 37,84 | 0,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,01 | 0,68 | -0,203 | Algorithm converged. | -0,336 | -0,071 | 0,10 | Algorithm converged. | 0,01 | 0,78 | 0,0279 | 0,5550 | 9,55 | Algorithm converged. | 1,28 | 71,36 |
| | Female | 233 | 84,7 | 9 | 3,9 | 1,78 | 7,21 | 230 | 83,9 | 49 | 21,3 | 16,20 | 27,17 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,31 | -0,174 | Algorithm converged. | -0,233 | -0,116 | 0,18 | Algorithm converged. | 0,09 | 0,36 | <.0001 | | 5,52 | Algorithm converged. | 2,77 | 10,96 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 8 | 3,9 | 1,69 | 7,51 | 204 | 74,5 | 47 | 23,0 | 17,45 | 29,43 | 0,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 0,29 | -0,192 | Algorithm converged. | -0,255 | -0,128 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,08 | 0,35 | <.0001 | 0,9970 | 5,93 | Algorithm converged. | 2,88 | 12,24 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 0,35 | 10,08 | 70 | 25,5 | 12 | 17,1 | 9,18 | 28,03 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,67 | -0,142 | Algorithm converged. | -0,239 | -0,046 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,73 | 0,0170 | | 5,91 | Algorithm converged. | 1,37 | 25,46 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 6 | 7,2 | 2,70 | 15,07 | 80 | 29,2 | 25 | 31,3 | 21,35 | 42,59 | 0,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,45 | -0,240 | Algorithm converged. | -0,356 | -0,124 | 0,23 | Algorithm converged. | 0,10 | 0,53 | 0,0006 | 0,4850 | 4,32 | Algorithm converged. | 1,87 | 9,98 |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 2 | 1,6 | 0,20 | 5,75 | 124 | 45,3 | 22 | 17,7 | 11,47 | 25,62 | 0,08 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 0,33 | -0,161 | Algorithm converged. | -0,232 | -0,090 | 0,09 | Algorithm converged. | 0,02 | 0,38 | 0,0010 | | 10,91 | Algorithm converged. | 2,62 | 45,41 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 0,35 | 10,08 | 70 | 25,5 | 12 | 17,1 | 9,18 | 28,03 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,67 | -0,142 | Algorithm converged. | -0,239 | -0,046 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,73 | 0,0170 | | 5,91 | Algorithm converged. | 1,37 | 25,46 |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 3 | 2,4 | 0,49 | 6,80 | 130 | 47,4 | 26 | 20,0 | 13,50 | 27,92 | 0,10 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,33 | -0,176 | Algorithm converged. | -0,250 | -0,102 | 0,12 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,38 | 0,0004 | 0,4270 | 8,40 | Algorithm converged. | 2,61 | 27,06 |
| | >= median | 149 | 54,2 | 7 | 4,7 | 1,91 | 9,44 | 144 | 52,6 | 33 | 22,9 | 16,33 | 30,65 | 0,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,39 | -0,182 | Algorithm converged. | -0,259 | -0,106 | 0,21 | Algorithm converged. | 0,09 | 0,45 | <.0001 | | 4,88 | Algorithm converged. | 2,23 | 10,67 |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 1 | A/H1pdm | 132 | 48,0 | 4 | 3,0 | 0,82 | 7,58 | 132 | 48,2 | 20 | 15,2 | 9,51 | 22,43 | 0,18 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 0,53 | -0,121 | Algorithm converged. | -0,189 | -0,053 | 0,20 | Algorithm converged. | 0,07 | 0,57 | 0,0026 | - | 5,00 | Algorithm converged. | 1,76 | 14,23 |
| | A/H3NX | 126 | 45,8 | 6 | 4,8 | 1,77 | 10,08 | 133 | 48,5 | 38 | 28,6 | 21,08 | 37,05 | 0,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,31 | -0,238 | Algorithm converged. | -0,323 | -0,153 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,07 | 0,38 | <.0001 | | 6,00 | Algorithm converged. | 2,63 | 13,70 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) or at least one Influenza Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|--|---------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|----|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| | B | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| | Miscellaneous | 15 | 5,5 | 0 | 0,0 | 0,00 | 21,80 | 7 | 2,6 | 1 | 14,3 | 0,36 | 57,87 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 2 | A | 258 | 93,8 | 10 | 3,9 | 1,87 | 7,01 | 265 | 96,7 | 58 | 21,9 | 17,06 | 27,35 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,29 | -0,180 | Algorithm converged. | -0,235 | -0,125 | 0,18 | Algorithm converged. | 0,09 | 0,34 | <.0001 | - | 5,65 | Algorithm converged. | 2,95 | 10,80 | |
| | B | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | 2 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0,00 | 84,19 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| | Miscellaneous | 15 | 5,5 | 0 | 0,0 | 0,00 | 21,80 | 7 | 2,6 | 1 | 14,3 | 0,36 | 57,87 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Time from Onset of Influenza Virus Infection of Index Patient to Informed Consent of Subject | < 24 hours | 199 | 72,4 | 7 | 3,5 | 1,43 | 7,11 | 199 | 72,6 | 39 | 19,6 | 14,32 | 25,80 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,34 | -0,161 | Algorithm converged. | -0,222 | -0,100 | 0,18 | Algorithm converged. | 0,08 | 0,39 | <.0001 | 0,7831 | 5,57 | Algorithm converged. | 2,55 | 12,16 | |
| | >= 24 hours | 76 | 27,6 | 3 | 3,9 | 0,82 | 11,11 | 75 | 27,4 | 20 | 26,7 | 17,11 | 38,14 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,40 | -0,227 | Algorithm converged. | -0,336 | -0,118 | 0,15 | Algorithm converged. | 0,05 | 0,48 | 0,0014 | | 6,76 | Algorithm converged. | 2,10 | 21,78 | |
| Vaccination Status of Subject | Yes | 99 | 36,0 | 3 | 3,0 | 0,63 | 8,60 | 90 | 32,8 | 23 | 25,6 | 16,94 | 35,84 | 0,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,32 | -0,225 | Algorithm converged. | -0,321 | -0,129 | 0,12 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,38 | 0,0003 | 0,4314 | 8,43 | Algorithm converged. | 2,62 | 27,14 | |
| | No | 176 | 64,0 | 7 | 4,0 | 1,61 | 8,02 | 184 | 67,2 | 36 | 19,6 | 14,10 | 26,04 | 0,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,39 | -0,156 | Algorithm converged. | -0,220 | -0,092 | 0,20 | Algorithm converged. | 0,09 | 0,44 | <.0001 | | 4,92 | Algorithm converged. | 2,25 | 10,76 | |
| Vaccination Status of Index Patient | Yes | 80 | 29,1 | 3 | 3,8 | 0,78 | 10,57 | 82 | 29,9 | 21 | 25,6 | 16,60 | 36,44 | 0,11 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,40 | -0,219 | Algorithm converged. | -0,322 | -0,115 | 0,15 | Algorithm converged. | 0,05 | 0,47 | 0,0013 | 0,7592 | 6,83 | Algorithm converged. | 2,12 | 22,00 | |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive, Fever (>= 37.5C) or at least one Influenza Symptom
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---|-------------------------------|----------------------------|------|---------------------|-----|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| | No | 195 | 70,9 | 7 | 3,6 | 1,46 | 7,26 | 192 | 70,1 | 38 | 19,8 | 14,40 | 26,14 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,07 | 0,35 | -0,162 | Algorithm converged. | -0,224 | -0,100 | 0,18 | Algorithm converged. | 0,08 | 0,40 | <.0001 | | 5,51 | Algorithm converged. | 2,52 | 12,04 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 1 | Baloxavir Marboxil | 141 | 51,3 | 4 | 2,8 | 0,78 | 7,10 | 145 | 52,9 | 24 | 16,6 | 10,90 | 23,62 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,44 | -0,137 | Algorithm converged. | -0,204 | -0,071 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,06 | 0,48 | 0,0008 | 0,9555 | 5,83 | Algorithm converged. | 2,08 | 16,39 |
| | Other than Baloxavir Marboxil | 134 | 48,7 | 6 | 4,5 | 1,66 | 9,49 | 129 | 47,1 | 35 | 27,1 | 19,68 | 35,66 | 0,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,31 | -0,227 | Algorithm converged. | -0,311 | -0,142 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,07 | 0,38 | <.0001 | | 6,06 | Algorithm converged. | 2,64 | 13,92 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 2 | Baloxavir Marboxil | 141 | 51,3 | 4 | 2,8 | 0,78 | 7,10 | 145 | 52,9 | 24 | 16,6 | 10,90 | 23,62 | 0,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,44 | -0,137 | Algorithm converged. | -0,204 | -0,071 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,06 | 0,48 | 0,0008 | 0,9967 | 5,83 | Algorithm converged. | 2,08 | 16,39 |
| | Oseltamivir | 87 | 31,6 | 4 | 4,6 | 1,27 | 11,36 | 81 | 29,6 | 23 | 28,4 | 18,93 | 39,50 | 0,12 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 0,37 | -0,238 | Algorithm converged. | -0,346 | -0,130 | 0,16 | Algorithm converged. | 0,06 | 0,45 | 0,0005 | | 6,18 | Algorithm converged. | 2,23 | 17,09 |
| | Other | 47 | 17,1 | 2 | 4,3 | 0,52 | 14,54 | 48 | 17,5 | 12 | 25,0 | 13,64 | 39,60 | 0,13 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,63 | -0,207 | Algorithm converged. | -0,343 | -0,072 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,72 | 0,0161 | | 5,88 | Algorithm converged. | 1,39 | 24,84 |
| Current Smoking Habit of Subject | Yes | 34 | 12,4 | 2 | 5,9 | 0,72 | 19,68 | 35 | 12,8 | 11 | 31,4 | 16,85 | 49,29 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 0,67 | -0,255 | Algorithm converged. | -0,428 | -0,083 | 0,19 | Algorithm converged. | 0,04 | 0,78 | 0,0217 | 0,8828 | 5,34 | Algorithm converged. | 1,28 | 22,34 |
| | No | 241 | 87,6 | 8 | 3,3 | 1,44 | 6,44 | 239 | 87,2 | 48 | 20,1 | 15,20 | 25,73 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 0,30 | -0,168 | Algorithm converged. | -0,223 | -0,112 | 0,17 | Algorithm converged. | 0,08 | 0,34 | <.0001 | | 6,05 | Algorithm converged. | 2,93 | 12,51 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|---|--------------------|----------------------------|-------|---------------------|------|-----------------|--------------|-----------------|-------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| Name | Level | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | |
| | | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 27 | 9,8 | 6,57 | 13,96 | 274 | 100,0 | 81 | 29,6 | 24,22 | 35,35 | 0,26 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16 | 0,42 | -0,197 | Algorithm converged. | -0,262 | -0,133 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,22 | 0,50 | <.0001 | | 3,01 | Algorithm converged. | 2,01 | 4,50 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 6 | 14,3 | 5,43 | 28,54 | 44 | 16,1 | 11 | 25,0 | 13,19 | 40,34 | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17 | 1,50 | -0,107 | Algorithm converged. | -0,273 | 0,059 | 0,57 | Algorithm converged. | 0,23 | 1,41 | 0,2232 | 0,2568 | 1,75 | Algorithm converged. | 0,71 | 4,31 |
| | Female | 233 | 84,7 | 21 | 9,0 | 5,67 | 13,45 | 230 | 83,9 | 70 | 30,4 | 24,56 | 36,82 | 0,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13 | 0,38 | -0,214 | Algorithm converged. | -0,284 | -0,144 | 0,30 | Algorithm converged. | 0,19 | 0,47 | <.0001 | | 3,38 | Algorithm converged. | 2,15 | 5,31 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 23 | 11,2 | 7,21 | 16,28 | 204 | 74,5 | 60 | 29,4 | 23,26 | 36,18 | 0,30 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 0,51 | -0,182 | Algorithm converged. | -0,258 | -0,107 | 0,38 | Algorithm converged. | 0,24 | 0,59 | <.0001 | 0,1772 | 2,63 | Algorithm converged. | 1,70 | 4,09 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 4 | 5,8 | 1,60 | 14,18 | 70 | 25,5 | 21 | 30,0 | 19,62 | 42,13 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,45 | -0,242 | Algorithm converged. | -0,363 | -0,121 | 0,19 | Algorithm converged. | 0,07 | 0,53 | 0,0015 | | 5,18 | Algorithm converged. | 1,87 | 14,30 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 11 | 13,3 | 6,81 | 22,48 | 80 | 29,2 | 31 | 38,8 | 28,06 | 50,30 | 0,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11 | 0,53 | -0,255 | Algorithm converged. | -0,384 | -0,126 | 0,34 | Algorithm converged. | 0,18 | 0,63 | 0,0006 | 0,3800 | 2,92 | Algorithm converged. | 1,58 | 5,41 |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 12 | 9,8 | 5,14 | 16,42 | 124 | 45,3 | 29 | 23,4 | 16,26 | 31,83 | 0,35 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17 | 0,73 | -0,136 | Algorithm converged. | -0,227 | -0,045 | 0,42 | Algorithm converged. | 0,22 | 0,78 | 0,0061 | | 2,40 | Algorithm converged. | 1,28 | 4,48 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 4 | 5,8 | 1,60 | 14,18 | 70 | 25,5 | 21 | 30,0 | 19,62 | 42,13 | 0,14 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,45 | -0,242 | Algorithm converged. | -0,363 | -0,121 | 0,19 | Algorithm converged. | 0,07 | 0,53 | 0,0015 | | 5,18 | Algorithm converged. | 1,87 | 14,30 |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 8 | 6,3 | 2,78 | 12,13 | 130 | 47,4 | 37 | 28,5 | 20,90 | 37,04 | 0,17 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,08 | 0,38 | -0,221 | Algorithm converged. | -0,310 | -0,133 | 0,22 | Algorithm converged. | 0,11 | 0,46 | <.0001 | 0,1399 | 4,48 | Algorithm converged. | 2,17 | 9,24 |
| | >= median | 149 | 54,2 | 19 | 12,8 | 7,86 | 19,20 | 144 | 52,6 | 44 | 30,6 | 23,16 | 38,77 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 0,60 | -0,178 | Algorithm converged. | -0,270 | -0,086 | 0,42 | Algorithm converged. | 0,26 | 0,68 | 0,0004 | | 2,40 | Algorithm converged. | 1,47 | 3,90 |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 1 | A/H1pdm | 132 | 48,0 | 10 | 7,6 | 3,69 | 13,49 | 132 | 48,2 | 29 | 22,0 | 15,23 | 30,00 | 0,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14 | 0,63 | -0,144 | Algorithm converged. | -0,228 | -0,060 | 0,34 | Algorithm converged. | 0,18 | 0,68 | 0,0021 | - | 2,90 | Algorithm converged. | 1,47 | 5,71 |
| | A/H3NX | 126 | 45,8 | 16 | 12,7 | 7,44 | 19,80 | 133 | 48,5 | 50 | 37,6 | 29,35 | 46,40 | 0,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13 | 0,45 | -0,249 | Algorithm converged. | -0,350 | -0,148 | 0,34 | Algorithm converged. | 0,20 | 0,56 | <.0001 | | 2,96 | Algorithm converged. | 1,78 | 4,92 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|--|---------------|----------------------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| | B | 2 | 0,7 | 1 | 50,0 | 1,26 | 98,74 | 2 | 0,7 | 1 | 50,0 | 1,26 | 98,74 | 1,00 | | | 0,000 | | | 1,00 | Algorithm converged. | -0,980 | 0,980 | 1,00 | | 1,00 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,10 |
| | Miscellaneous | 15 | 5,5 | 0 | 0,0 | 0,00 | 21,80 | 7 | 2,6 | 1 | 14,3 | 0,36 | 57,87 | * | | | * | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Influenza Virus Subtype based on RT-PCR of Index Patients - 2 | A | 258 | 93,8 | 26 | 10,1 | 6,69 | 14,42 | 265 | 96,7 | 79 | 29,8 | 24,37 | 35,71 | 0,26 | 0,16 | 0,43 | -0,197 | | | 0,34 | Algorithm converged. | -0,264 | -0,131 | 0,34 | | 2,96 | Algorithm converged. | 1,97 | 4,45 |
| | B | 2 | 0,7 | 1 | 50,0 | 1,26 | 98,74 | 2 | 0,7 | 1 | 50,0 | 1,26 | 98,74 | 1,00 | | | 0,000 | | | 1,00 | Algorithm converged. | -0,980 | 0,980 | 1,00 | | 1,00 | Algorithm converged. | 0,14 | 7,10 |
| | Miscellaneous | 15 | 5,5 | 0 | 0,0 | 0,00 | 21,80 | 7 | 2,6 | 1 | 14,3 | 0,36 | 57,87 | * | | | * | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Time from Onset of Influenza Virus Infection of Index Patient to Informed Consent of Subject | < 24 hours | 199 | 72,4 | 19 | 9,5 | 5,85 | 14,51 | 199 | 72,6 | 56 | 28,1 | 22,01 | 34,94 | 0,27 | 0,15 | 0,47 | -0,186 | | | 0,34 | Algorithm converged. | -0,261 | -0,111 | 0,34 | 0,8711 | 2,95 | Algorithm converged. | 1,82 | 4,77 |
| | >= 24 hours | 76 | 27,6 | 8 | 10,5 | 4,66 | 19,69 | 75 | 27,4 | 25 | 33,3 | 22,86 | 45,17 | 0,24 | 0,10 | 0,56 | -0,228 | | | 0,32 | Algorithm converged. | -0,355 | -0,101 | 0,32 | 0,0020 | 3,17 | Algorithm converged. | 1,53 | 6,57 |
| Vaccination Status of Subject | Yes | 99 | 36,0 | 12 | 12,1 | 6,42 | 20,22 | 90 | 32,8 | 30 | 33,3 | 23,74 | 44,05 | 0,28 | 0,13 | 0,58 | -0,212 | | | 0,36 | Algorithm converged. | -0,329 | -0,095 | 0,36 | 0,6868 | 2,75 | Algorithm converged. | 1,50 | 5,04 |
| | No | 176 | 64,0 | 15 | 8,5 | 4,85 | 13,67 | 184 | 67,2 | 51 | 27,7 | 21,39 | 34,78 | 0,24 | 0,13 | 0,45 | -0,192 | | | 0,31 | Algorithm converged. | -0,269 | -0,115 | 0,31 | <.0001 | 3,25 | Algorithm converged. | 1,90 | 5,57 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population
 ENDPOINT: Proportion of Patients with RT-PCR positive
 MODEL: Unstratified Analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Efficacy)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---|-------------------------------|----------------------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|-----------------|------|---------------------|------|-----------------|--------------|--------------------------------|---|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Patients | | Patients with Event | | Clopper-Pearson | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | n | % | n | % | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Vaccination Status of Index Patient | Yes | 80 | 29,1 | 10 | 12,5 | 6,16 | 21,79 | 82 | 29,9 | 25 | 30,5 | 20,80 | 41,64 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14 | 0,73 | -0,180 | Algorithm converged. | -0,303 | -0,057 | 0,41 | Algorithm converged. | 0,21 | 0,80 | 0,0086 | 0,4722 | 2,44 | Algorithm converged. | 1,25 | 4,75 |
| | No | 195 | 70,9 | 17 | 8,7 | 5,16 | 13,59 | 192 | 70,1 | 56 | 29,2 | 22,84 | 36,14 | 0,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13 | 0,42 | -0,204 | Algorithm converged. | -0,280 | -0,129 | 0,30 | Algorithm converged. | 0,18 | 0,50 | <.0001 | | 3,35 | Algorithm converged. | 2,02 | 5,54 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 1 | Baloxavir Marboxil | 141 | 51,3 | 13 | 9,2 | 5,00 | 15,25 | 145 | 52,9 | 38 | 26,2 | 19,26 | 34,15 | 0,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14 | 0,56 | -0,170 | Algorithm converged. | -0,256 | -0,084 | 0,35 | Algorithm converged. | 0,20 | 0,63 | 0,0005 | 0,7791 | 2,84 | Algorithm converged. | 1,58 | 5,10 |
| | Other than Baloxavir Marboxil | 134 | 48,7 | 14 | 10,4 | 5,83 | 16,91 | 129 | 47,1 | 43 | 33,3 | 25,28 | 42,17 | 0,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,12 | 0,45 | -0,229 | Algorithm converged. | -0,325 | -0,132 | 0,31 | Algorithm converged. | 0,18 | 0,54 | <.0001 | | 3,19 | Algorithm converged. | 1,84 | 5,54 |
| Treatment of Influenza Virus Infection of Index Patient - 2 | Baloxavir Marboxil | 141 | 51,3 | 13 | 9,2 | 5,00 | 15,25 | 145 | 52,9 | 38 | 26,2 | 19,26 | 34,15 | 0,29 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14 | 0,56 | -0,170 | Algorithm converged. | -0,256 | -0,084 | 0,35 | Algorithm converged. | 0,20 | 0,63 | 0,0005 | 0,8834 | 2,84 | Algorithm converged. | 1,58 | 5,10 |
| | Oseltamivir | 87 | 31,6 | 11 | 12,6 | 6,48 | 21,50 | 81 | 29,6 | 31 | 38,3 | 27,69 | 49,74 | 0,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11 | 0,51 | -0,256 | Algorithm converged. | -0,383 | -0,129 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,18 | 0,61 | 0,0004 | | 3,03 | Algorithm converged. | 1,63 | 5,61 |
| | Other | 47 | 17,1 | 3 | 6,4 | 1,34 | 17,54 | 48 | 17,5 | 12 | 25,0 | 13,64 | 39,60 | 0,20 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,78 | -0,186 | Algorithm converged. | -0,327 | -0,045 | 0,26 | Algorithm converged. | 0,08 | 0,85 | 0,0257 | | 3,92 | Algorithm converged. | 1,18 | 13,00 |
| Current Smoking Habit of Subject | Yes | 34 | 12,4 | 4 | 11,8 | 3,30 | 27,45 | 35 | 12,8 | 16 | 45,7 | 28,83 | 63,35 | 0,16 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 0,55 | -0,339 | Algorithm converged. | -0,537 | -0,142 | 0,26 | Algorithm converged. | 0,10 | 0,69 | 0,0071 | 0,5492 | 3,89 | Algorithm converged. | 1,45 | 10,44 |
| | No | 241 | 87,6 | 23 | 9,5 | 6,15 | 13,98 | 239 | 87,2 | 65 | 27,2 | 21,66 | 33,31 | 0,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,17 | 0,47 | -0,177 | Algorithm converged. | -0,244 | -0,109 | 0,35 | Algorithm converged. | 0,23 | 0,55 | <.0001 | | 2,85 | Algorithm converged. | 1,83 | 4,43 |

Treatment comparison based on modified Poisson regression approach.
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subgruppenanalysen

Verträglichkeit

Generelle Verträglichkeit

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 54 | 19,6 | 274 | 100,0 | 49 | 17,9 | 1,12 | | | 0,018 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73 | 1,72 | 1,10 | Algorithm converged. | -0,048 | 0,083 | 1,56 | 0,5991 | | 0,91 | Algorithm converged. | 0,64 | 1,29 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 8 | 19,0 | 44 | 16,1 | 6 | 13,6 | 1,49 | | | 0,054 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,47 | 4,73 | 1,40 | Algorithm converged. | -0,102 | 0,210 | 3,69 | 0,4997 | 0,5961 | 0,72 | Algorithm converged. | 0,27 | 1,89 |
| | Female | 233 | 84,7 | 46 | 19,7 | 230 | 83,9 | 43 | 18,7 | 1,07 | | | 0,010 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67 | 1,70 | 1,06 | Algorithm converged. | -0,061 | 0,082 | 1,53 | 0,7751 | | 0,95 | Algorithm converged. | 0,65 | 1,38 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 36 | 17,5 | 204 | 74,5 | 41 | 20,1 | 0,84 | | | -0,026 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51 | 1,38 | 0,87 | Algorithm converged. | -0,102 | 0,049 | 1,30 | 0,4972 | 0,0226 | 1,15 | Algorithm converged. | 0,77 | 1,72 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 18 | 26,1 | 70 | 25,5 | 8 | 11,4 | 2,74 | | | 0,147 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,10 | 6,81 | 2,28 | Algorithm converged. | 0,019 | 0,274 | 4,90 | 0,0341 | | 0,44 | Algorithm converged. | 0,20 | 0,94 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 13 | 15,7 | 80 | 29,2 | 18 | 22,5 | 0,64 | | | -0,068 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,29 | 1,41 | 0,70 | Algorithm converged. | -0,189 | 0,052 | 1,33 | 0,2702 | 0,0503 | 1,44 | Algorithm converged. | 0,75 | 2,74 |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 23 | 18,7 | 124 | 45,3 | 23 | 18,5 | 1,01 | | | 0,002 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53 | 1,92 | 1,01 | Algorithm converged. | -0,096 | 0,099 | 1,70 | 0,9757 | | 0,99 | Algorithm converged. | 0,59 | 1,67 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 18 | 26,1 | 70 | 25,5 | 8 | 11,4 | 2,74 | | | 0,147 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 1,10 | 6,81 | 2,28 | Algorithm converged. | 0,019 | 0,274 | 4,90 | 0,0341 | | 0,44 | Algorithm converged. | 0,20 | 0,94 |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 24 | 19,0 | 130 | 47,4 | 24 | 18,5 | 1,04 | | | 0,006 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55 | 1,95 | 1,03 | Algorithm converged. | -0,090 | 0,102 | 1,72 | 0,9044 | 0,7431 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,58 | 1,61 |
| | >= median | 149 | 54,2 | 30 | 20,1 | 144 | 52,6 | 25 | 17,4 | 1,20 | | | 0,028 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,67 | 2,16 | 1,16 | Algorithm converged. | -0,062 | 0,117 | 1,87 | 0,5441 | | 0,86 | Algorithm converged. | 0,53 | 1,39 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 26 | 9,5 | 274 | 100,0 | 19 | 6,9 | 1,40 | 0,76 | 2,60 | 0,025 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,021 | 0,071 | 1,36 | Algorithm converged. | 0,77 | 2,40 | 0,2842 | | 0,73 | Algorithm converged. | 0,42 | 1,29 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 5 | 11,9 | 44 | 16,1 | 2 | 4,5 | 2,84 | 0,52 | 15,51 | 0,074 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,042 | 0,189 | 2,62 | Algorithm converged. | 0,54 | 12,77 | 0,2336 | - | 0,38 | Algorithm converged. | 0,08 | 1,86 |
| | Female | 233 | 84,7 | 21 | 9,0 | 230 | 83,9 | 17 | 7,4 | 1,24 | 0,64 | 2,42 | 0,016 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,034 | 0,066 | 1,22 | Algorithm converged. | 0,66 | 2,25 | 0,5259 | | 0,82 | Algorithm converged. | 0,44 | 1,51 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 19 | 9,2 | 204 | 74,5 | 16 | 7,8 | 1,19 | 0,60 | 2,39 | 0,014 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,040 | 0,068 | 1,18 | Algorithm converged. | 0,62 | 2,22 | 0,6175 | 0,3331 | 0,85 | Algorithm converged. | 0,45 | 1,61 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 7 | 10,1 | 70 | 25,5 | 3 | 4,3 | 2,52 | 0,62 | 10,18 | 0,059 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,027 | 0,144 | 2,37 | Algorithm converged. | 0,64 | 8,78 | 0,1977 | | 0,42 | Algorithm converged. | 0,11 | 1,57 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 3 | 3,6 | 80 | 29,2 | 5 | 6,3 | 0,56 | 0,13 | 2,44 | -0,026 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,093 | 0,040 | 0,58 | Algorithm converged. | 0,14 | 2,34 | 0,4426 | - | 1,73 | Algorithm converged. | 0,43 | 7,00 |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 16 | 13,0 | 124 | 45,3 | 11 | 8,9 | 1,54 | 0,68 | 3,46 | 0,041 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,036 | 0,119 | 1,47 | Algorithm converged. | 0,71 | 3,03 | 0,3014 | | 0,68 | Algorithm converged. | 0,33 | 1,41 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 7 | 10,1 | 70 | 25,5 | 3 | 4,3 | 2,52 | 0,62 | 10,18 | 0,059 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,027 | 0,144 | 2,37 | Algorithm converged. | 0,64 | 8,78 | 0,1977 | | 0,42 | Algorithm converged. | 0,11 | 1,57 |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 12 | 9,5 | 130 | 47,4 | 12 | 9,2 | 1,04 | 0,45 | 2,40 | 0,003 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,069 | 0,074 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,48 | 2,21 | 0,9359 | 0,2849 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,45 | 2,08 |
| | >= median | 149 | 54,2 | 14 | 9,4 | 144 | 52,6 | 7 | 4,9 | 2,03 | 0,79 | 5,18 | 0,045 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | -0,013 | 0,104 | 1,93 | Algorithm converged. | 0,80 | 4,65 | 0,1412 | | 0,52 | Algorithm converged. | 0,22 | 1,24 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|------|-----------------|-------|------------|------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|--------|--------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|------|------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | | | | | | |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 28 | 10,2 | 274 | 100,0 | 29 | 10,6 | 0,96 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55 | 1,66 | -0,004 | Algorithm converged. | -0,055 | 0,047 | 0,96 | | | Algorithm converged. | 0,59 | 1,57 | 0,8773 | -0,055 | 0,047 | 0,96 | 1,04 | Algorithm converged. | 0,64 | 1,70 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 3 | 7,1 | 44 | 16,1 | 4 | 9,1 | 0,77 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16 | 3,66 | -0,019 | Algorithm converged. | -0,135 | 0,096 | 0,79 | | | Algorithm converged. | 0,19 | 3,30 | 0,7420 | - | | 1,27 | Algorithm converged. | 0,30 | 5,35 | |
| | Female | 233 | 84,7 | 25 | 10,7 | 230 | 83,9 | 25 | 10,9 | 0,99 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,55 | 1,77 | -0,001 | Algorithm converged. | -0,058 | 0,055 | 0,99 | | | Algorithm converged. | 0,58 | 1,67 | 0,9613 | | | 1,01 | Algorithm converged. | 0,60 | 1,71 | |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 17 | 8,3 | 204 | 74,5 | 24 | 11,8 | 0,67 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,35 | 1,30 | -0,035 | Algorithm converged. | -0,093 | 0,023 | 0,70 | | 0,0432 | 1,43 | Algorithm converged. | 0,79 | 2,57 | | | | | | | |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 11 | 15,9 | 70 | 25,5 | 5 | 7,1 | 2,47 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81 | 7,52 | 0,088 | Algorithm converged. | -0,017 | 0,193 | 2,23 | | | Algorithm converged. | 0,82 | 6,09 | 0,1169 | | | 0,45 | Algorithm converged. | 0,16 | 1,22 | |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 10 | 12,0 | 80 | 29,2 | 12 | 15,0 | 0,78 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 1,91 | -0,030 | Algorithm converged. | -0,135 | 0,075 | 0,80 | | | Algorithm converged. | 0,37 | 1,75 | 0,5824 | 0,1121 | 1,24 | Algorithm converged. | 0,57 | 2,72 | | |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 7 | 5,7 | 124 | 45,3 | 12 | 9,7 | 0,56 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21 | 1,48 | -0,040 | Algorithm converged. | -0,106 | 0,026 | 0,59 | | | Algorithm converged. | 0,24 | 1,44 | 0,2466 | | | 1,70 | Algorithm converged. | 0,69 | 4,17 | |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 11 | 15,9 | 70 | 25,5 | 5 | 7,1 | 2,47 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,81 | 7,52 | 0,088 | Algorithm converged. | -0,017 | 0,193 | 2,23 | | | Algorithm converged. | 0,82 | 6,09 | 0,1169 | | | 0,45 | Algorithm converged. | 0,16 | 1,22 | |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 12 | 9,5 | 130 | 47,4 | 11 | 8,5 | 1,14 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,48 | 2,68 | 0,011 | Algorithm converged. | -0,059 | 0,081 | 1,13 | | | Algorithm converged. | 0,52 | 2,46 | 0,7665 | 0,5980 | 0,89 | Algorithm converged. | 0,41 | 1,94 | | |
| | >= median | 149 | 54,2 | 16 | 10,7 | 144 | 52,6 | 18 | 12,5 | 0,84 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,41 | 1,72 | -0,018 | Algorithm converged. | -0,091 | 0,056 | 0,86 | | | Algorithm converged. | 0,46 | 1,62 | 0,6382 | | | 1,16 | Algorithm converged. | 0,62 | 2,19 | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any SAEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Indication Safety Population

ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: XV41428

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

| | | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------|----------------------------|-------|---------------------|---|-----------------|-------|---------------------|-----|
| | | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Psychiatric disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 |
| | | | | | | | | | | |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc_descriptive.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_descriptive_sg_AELDIS_05AUG2020 17:14

POPULATION: Indication Safety Population**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: XV41428****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Sex

| | | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------|----------------------------|------|---------------------|---|-----------------|------|---------------------|-----|
| | | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Psychiatric disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 |
| | | | | | | | | | | |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc_descriptive.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_descriptive_sg_AELDIS_05AUG2020 17:14

POPULATION: Indication Safety Population**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: XV41428****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age of Index Patient - 1

| | | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------------|----------------------------|------|---------------------|---|-----------------|------|---------------------|-----|
| | | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Psychiatric disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 |
| | | | | | | | | | | |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc_descriptive.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_descriptive_sg_AELDIS_05AUG2020 17:14

POPULATION: Indication Safety Population**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: XV41428****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Age of Index Patient - 2

| | | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|------|---------------------|---|-----------------|------|---------------------|-----|
| | | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Psychiatric disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 |
| Psychiatric disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 |
| | | | | | | | | | | |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc_descriptive.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_descriptive_sg_AELDIS_05AUG2020 17:14

POPULATION: Indication Safety Population**ENDPOINT: AEs leading to treatment discontinuation****MODEL: Unstratified analysis****STUDY: XV41428****Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)**

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------|----------------------------|------|---------------------|---|-----------------|------|---------------------|-----|
| | | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Psychiatric disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 |
| Psychiatric disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 |
| | | | | | | | | | | |

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc_descriptive.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_descriptive_sg_AELDIS_05AUG2020 17:14

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|--------------|--------------|---|--------------|--------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 7 | 2,5 | 274 | 100,0 | 5 | 1,8 | 1,41 | 0,44 | 4,48 | 0,007 | | | Algorithm converged. | -0,017 | 0,032 | 1,39 | | 0,5656 | NE | 0,72 | Algorithm converged. | 0,23 | 2,23 | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | 0,50 | 0,04 | 5,51 | -0,004 | | | Algorithm converged. | -0,016 | 0,009 | 0,50 | | 0,5685 | NE | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,01 | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 3,01 | 0,31 | 29,12 | 0,007 | | | Algorithm converged. | -0,007 | 0,021 | 2,99 | | 0,3417 | NE | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,20 | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | All (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|--|---|-------------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|--|---|---------------|-------|------|----|--------------------------------|----------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Immune system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | | n/a | 275 | 100,0 | 29 | 10,5 | 274 | 100,0 | 32 | 11,7 | 0,89 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52 | 1,52 | -0,011 | | Algorithm converged. | -0,064 | 0,041 | 0,90 | | Algorithm converged. | 0,56 | 1,45 | 0,6728 | NE | 1,11 | Algorithm converged. | 0,69 | 1,78 | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,19 | -0,007 | | Algorithm converged. | -0,022 | 0,007 | 0,33 | | Algorithm converged. | 0,03 | 3,17 | 0,3385 | NE | 3,01 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,77 | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|-----|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|------|-------|---------------|--|--|--|--------------------------------|---|--------|-------|------|----------------------|------|-------|--------|----|---------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | 0,50 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,51 | -0,004 | | | | | Algorithm converged. | -0,016 | 0,009 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,46 | 0,5685 | NE | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,01 |
| Infections and infestations | Herpes zoster | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Hordeolum | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Laryngitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | n/a | 275 | 100,0 | 17 | 6,2 | 274 | 100,0 | 16 | 5,8 | 1,06 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,53 | 2,15 | 0,003 | | | | | Algorithm converged. | -0,036 | 0,043 | 1,06 | Algorithm converged. | 0,55 | 2,05 | 0,8660 | NE | 0,94 | Algorithm converged. | 0,49 | 1,83 |
| Infections and infestations | Oral herpes | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Otitis media acute | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | | | | | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 |
| Infections and infestations | Pharyngitis | n/a | 275 | 100,0 | 4 | 1,5 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 4,03 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,45 | 36,28 | 0,011 | | | | | Algorithm converged. | -0,005 | 0,027 | 3,99 | Algorithm converged. | 0,45 | 35,43 | 0,2149 | NE | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,23 |
| Infections and infestations | Rhinitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|--|--------------------------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,51 | -0,004 | Algorithm converged. | -0,016 | 0,009 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,46 | 0,5685 | NE | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,01 |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | | n/a | 275 | 100,0 | 13 | 4,7 | 274 | 100,0 | 6 | 2,2 | 2,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83 | 5,92 | 0,025 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,056 | 2,16 | Algorithm converged. | 0,83 | 5,60 | 0,1134 | NE | 0,46 | Algorithm converged. | 0,18 | 1,20 |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 3,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 29,12 | 0,007 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,021 | 2,99 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,56 | 0,3417 | NE | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,20 |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 |
| Investigations | Blood uric acid increased | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present | n/a | 275 | 100,0 | 5 | 1,8 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 5,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59 | 43,56 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,032 | 4,98 | Algorithm converged. | 0,59 | 42,36 | 0,1415 | NE | 0,20 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,71 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|--|--|----------------------|----------------------|-------|------|--------------------------------|----|---------|----|---------|----------------------|------|-------|--------|----|------|----------------------|------|-------|----|--|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Glucose urine present | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 2,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 22,19 | 0,004 | | | Algorithm converged. | -0,009 | 0,016 | 1,99 | | | | | | Algorithm converged. | 0,18 | 21,85 | 0,5725 | NE | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,50 | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | |
| Investigations | Protein total decreased | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | Protein urine present | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | White blood cell count increased | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | | | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | | | | | | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All | | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-----|------------|---|----------|-----|-----------------|---|------------|------|--|---|--------------------------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|---------|----------------------|------|----------------------|------|------|
| System Organ Class | Adverse Event | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | 0,00 | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Nervous system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | 0,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11 | 3,99 | -0,004 | Algorithm converged. | -0,020 | 0,012 | 0,66 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,94 | 0,6526 | NE | 1,51 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,94 |
| Nervous system disorders | Dizziness | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | Migraine | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Psychiatric disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

All

| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | n/a | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|--|------|-----|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|---|---|---------------|--|--|--|--------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----------------------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | |
| MedDRA System Organ class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.4461744455 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | | Female | 233 | 84,7 | 7 | 3,0 | 230 | 83,9 | 4 | 1,7 | 1,75 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51 | 6,06 | 0,013 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,040 | 1,73 | Algorithm converged. | 0,51 | 5,82 | 0,3778 | | 0,58 | Algorithm converged. | 0,17 | 1,95 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 2 | 0,9 | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,46 | -0,004 | Algorithm converged. | -0,019 | 0,010 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,41 | 0,5631 | | 2,03 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,19 |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|--|---------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--------|----------|----------------------|------|------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | ->999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Female | 233 | 84,7 | 3 | 1,3 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 2,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 28,32 | 0,009 | Algorithm converged. | -0,008 | 0,025 | 2,96 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,26 | 0,3455 | | 0,34 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,22 | |
| General disorders and administration site conditions | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Immune system disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|-----------------------------|---|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|---|--|--------------------------|--------|----------------------|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Infections and infestations | Male | 42 | 15,3 | 3 | 7,1 | 44 | 16,1 | 4 | 9,1 | 0,77 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16 | 3,66 | -0,019 | Algorithm converged. | -0,135 | 0,096 | 0,79 | Algorithm converged. | 0,19 | 3,30 | 0,7420 | - | 1,27 | Algorithm converged. | 0,30 | 5,35 | |
| Infections and infestations | Female | 233 | 84,7 | 26 | 11,2 | 230 | 83,9 | 28 | 12,2 | 0,91 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,51 | 1,60 | -0,010 | Algorithm converged. | -0,069 | 0,048 | 0,92 | Algorithm converged. | 0,55 | 1,51 | 0,7338 | - | 1,09 | Algorithm converged. | 0,66 | 1,80 | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 3 | 1,3 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,16 | -0,009 | Algorithm converged. | -0,026 | 0,008 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,14 | 0,3342 | - | 3,04 | Algorithm converged. | 0,32 | 29,00 |
| Infections and infestations | Bacterial infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Bronchitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bronchitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063741 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Gingivitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Gingivitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 2 | 0,9 | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,46 | -0,004 | Algorithm converged. | -0,019 | 0,010 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,41 | 0,5631 | - | 2,03 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,19 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----|----|---|---------------|-------|------|----|--------------------------------|----------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Hordeolum | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063741 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Hordeolum | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 3 | 6,8 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,34 | -0,044 | | | Algorithm converged. | -0,132 | 0,043 | 0,35 | | Algorithm converged. | 0,04 | 3,23 | 0,3537 | - | 2,86 | Algorithm converged. | 0,31 | 26,45 | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | Female | 233 | 84,7 | 16 | 6,9 | 230 | 83,9 | 13 | 5,7 | 1,23 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58 | 2,62 | 0,012 | | | Algorithm converged. | -0,032 | 0,056 | 1,21 | | Algorithm converged. | 0,60 | 2,47 | 0,5904 | 0,82 | | Algorithm converged. | 0,41 | 1,67 | |
| Infections and infestations | Oral herpes | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Oral herpes | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Otitis media | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|--|-----------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|---------|----------------------|------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis | Female | 233 | 84,7 | 4 | 1,7 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 4,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,44 | 36,06 | 0,013 | Algorithm converged. | -0,006 | 0,032 | 3,95 | Algorithm converged. | 0,44 | 35,06 | 0,2177 | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,25 | |
| Infections and infestations | Rhinitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Rhinitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Sinusitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Sinusitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 2 | 0,9 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|------|--------------------------|-------|---|---|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|----------------------|----|----|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 17,33 | 0,001 | Algorithm converged. | -0,063 | 0,065 | 1,05 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,21 | 0,9734 | | | - | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,77 | | |
| Investigations | | Female | 233 | 84,7 | 12 | 5,2 | 230 | 83,9 | 5 | 2,2 | 2,44 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85 | 7,05 | 0,030 | Algorithm converged. | -0,004 | 0,064 | 2,37 | Algorithm converged. | 0,85 | 6,62 | 0,0998 | | | 0,42 | Algorithm converged. | 0,15 | 1,18 | | | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063823 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 22,02 | 0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,019 | 1,97 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,62 | 0,5775 | | | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,55 | | | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | | | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 | | | |
| Investigations | Blood uric acid increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Investigations | Blood uric acid increased | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Blood urine present | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | Blood urine present | Female | 233 | 84,7 | 5 | 2,1 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 5,02 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58 | 43,32 | 0,017 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,038 | 4,94 | Algorithm converged. | 0,58 | 41,92 | 0,1436 | | | 0,20 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,72 | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|------|--------------------------|----|---|--------|---------------|------|----|----------------------|--------------------------------|------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Pain in jaw | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Pain in jaw | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | 0,00 | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Nervous system disorders | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 3 | 1,3 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,16 | -0,009 | | Algorithm converged. | -0,026 | 0,008 | 0,33 | | Algorithm converged. | 0,03 | 3,14 | 0,3342 | | 3,04 | Algorithm converged. | 0,32 | 29,00 | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|--------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|--------|----|--------|--------------------------------|--------|----------------------|----------------------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| System | Condition | Sex | N | % | N | % | N | % | N | % | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 2 | 0,9 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--|--|--|--|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|--|--------------------------------|----------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----------------------|----------------------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Male | 42 | 15,3 | 2 | 4,8 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | |
| | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | | NE | NE | | |
| | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | | NE | NE | | |
| | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428_data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_xg_AAE_IS.xls
 05AUG2020 17:02

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 5 | 2,4 | 204 | 74,5 | 3 | 1,5 | 1,67 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,39 | 7,07 | 0,010 | Algorithm converged. | -0,017 | 0,036 | 1,65 | Algorithm converged. | 0,40 | 6,82 | 0,4886 | - | 0,61 | Algorithm converged. | 0,15 | 2,50 |
| Gastrointestinal disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 1,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14 | 7,42 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,055 | 0,056 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,15 | 7,00 | 0,9884 | | 0,99 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,80 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,94 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,013 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,73 | 0,9945 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,04 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12,115198452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

Table with columns for Patients with Event (N=275, Placebo N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Placebo), and Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil). Rows list various infection types (Oral herpes, Otitis media, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis) across different age groups and event counts.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|--|------------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|--------------------------------|-------|---------------|----|---------|----------------------|----------------------|-------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 2 | 1,0 | 0,49 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,48 | -0,005 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,012 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,42 | 0,5648 | - | 2,02 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,10 | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | | < 12 years | 206 | 74,9 | 9 | 4,4 | 204 | 74,5 | 4 | 2,0 | 2,28 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,69 | 7,54 | 0,024 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,058 | 2,23 | Algorithm converged. | 0,70 | 7,12 | 0,1765 | - | 0,45 | Algorithm converged. | 0,14 | 1,43 | | |
| Investigations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 4 | 5,8 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 2,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37 | 11,81 | 0,029 | Algorithm converged. | -0,038 | 0,097 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,38 | 10,72 | 0,4048 | | 0,49 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,60 | | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----|----------------------|---|-------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Glucose urine present | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,94 | 0,000 | | Algorithm converged. | -0,014 | 0,013 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,73 | 0,9945 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,04 |
| Investigations | Glucose urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Neutrophil count increased | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Investigations | Neutrophil count increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein total decreased | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Protein total decreased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein urine present | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Protein urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|-----------------------------|--------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|--------------------------------|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Nervous system disorders | Migraine | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Psychiatric disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Renal and urinary disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Renal and urinary disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|------------------------------|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Reproductive system and breast disorders | < 12 years | | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 2 | 1,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea < 12 years | | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 2 | 1,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea >= 12 years | | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | < 12 years | | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough < 12 years | | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough >= 12 years | | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782285 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea < 12 years | | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 2 | 1,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

Table with columns for MedDRA System/Class, MedDRA Preferred Term, Level, Patients with Event (N=275, Placebo N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Interaction Test p-value (lr). Rows include Blood and lymphatic system disorders and Gastrointestinal disorders across different age groups and abdominal discomfort.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|------|-------|-------|--------------------------|--------|-------|------|----------------------|------|-------|--------|--------------------------------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | 1,01 | 0,06 | 16,30 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,022 | 0,022 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,94 | 0,9954 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,68 | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 2 | 2,4 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|--|---------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|-----------|----------------------|------|--------------------------------|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| General disorders and administration site conditions | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| General disorders and administration site conditions | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| General disorders and administration site conditions | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|--|------------------|--------------------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--------|------|----------------------|------|------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Immune system disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Immune system disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Immune system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | | < 6 years | 83 | 30,2 | 9 | 10,8 | 80 | 29,2 | 14 | 17,5 | 0,57 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,23 | 1,41 | -0,067 | Algorithm converged. | -0,173 | 0,040 | 0,62 | Algorithm converged. | 0,28 | 1,35 | 0,2285 | 0,0660 | 1,61 | Algorithm converged. | 0,74 | 3,52 |
| Infections and infestations | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 11 | 8,9 | 124 | 45,3 | 15 | 12,1 | 0,71 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 1,62 | -0,032 | Algorithm converged. | -0,108 | 0,045 | 0,74 | Algorithm converged. | 0,35 | 1,54 | 0,4218 | | 1,35 | Algorithm converged. | 0,65 | 2,83 |
| Infections and infestations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 9 | 13,0 | 70 | 25,5 | 3 | 4,3 | 3,35 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,87 | 12,95 | 0,088 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,180 | 3,04 | Algorithm converged. | 0,86 | 10,77 | 0,0843 | | 0,33 | Algorithm converged. | 0,09 | 1,16 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|------|--------------------------|----------------------|---|-------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 3 | 3,8 | 0,31 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,07 | -0,025 | Algorithm converged. | -0,073 | 0,022 | 0,32 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,02 | 0,3210 | - | 3,11 | Algorithm converged. | 0,33 | 29,30 | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bronchitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bronchitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225375 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|--------------------------------|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.198048643 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Hordeolum | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|----------|------------|---|----------|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|---------------|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Infections and infestations | Hordeolum | >= 6 to < 12 years | Patients | with Event | | Patients | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 7 | 8,4 | 80 | 29,2 | 6 | 7,5 | 1,14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 5 | 4,1 | 124 | 45,3 | 7 | 5,6 | 0,71 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 5 | 7,2 | 70 | 25,5 | 3 | 4,3 | 1,74 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Oral herpes | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Age of Index Patient - 2, Patients (N=275), Placebo (N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include various infection types like Oral herpes, Otitis media, and Pharyngitis across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|---|------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Infections and infestations | Rhinitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623125 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Rhinitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 2 | 2,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,67 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,033 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,15 | 0,9791 | - | 1,04 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,31 |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--|------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|---------------|------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Investigations | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-9) satisfied. | 0,06 | 15,67 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,033 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,15 | 0,9791 | - | 1,04 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,31 |
| Investigations | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 8 | 6,5 | 124 | 45,3 | 3 | 2,4 | 2,81 | Convergence criterion (GCONV=1E-9) satisfied. | 0,73 | 10,84 | 0,041 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,092 | 2,69 | Algorithm converged. | 0,73 | 9,90 | 0,1369 | 0,37 | Algorithm converged. | 0,10 | 1,37 | |
| Investigations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 4 | 5,8 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 2,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-9) satisfied. | 0,37 | 11,81 | 0,029 | Algorithm converged. | -0,038 | 0,097 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,38 | 10,72 | 0,4048 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,60 | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|----------------------|--------|--------------------------------|------|----------------------|------|------|----|----|----|
| Investigations | Event | Subgroup | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | | | | | | | | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 | | | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | |
| Investigations | Blood uric acid increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood uric acid increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood uric acid increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 3 | 2,4 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | 3,07 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 29,97 | 0,016 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,048 | 3,02 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,68 | 0,3349 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,14 | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AE
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|---------|----------------------|--------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|
| Investigations | Blood urine present | >= 12 years | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Blood urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | C-reactive protein increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | C-reactive protein increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | C-reactive protein increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransfe rase increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransfe rase increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransfe rase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Glucose urine present | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Glucose urine present | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | 1,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,30 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,022 | 0,022 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,94 | 0,9954 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,68 | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|--------------------------------|----|----|----|----------------------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Glucose urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Neutrophil count increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Investigations | Neutrophil count increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | Protein total decreased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | Protein total decreased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Protein total decreased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein urine present | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein urine present | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Protein urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | White blood cell count increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|------|--------------------------------|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Investigations | White blood cell count increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Investigations | White blood cell count increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|----------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|--------|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|--------|---------------|----------------------|----------------------|--------|--------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|
| System Organ Class | Adverse Event | Subgroup | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | 0,50 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,59 | -0,008 | Algorithm converged. | -0,035 | 0,019 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,49 | 0,5739 | 1,98 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,60 | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|--------------------------|-----------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|---|-------|------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | |
| Nervous system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 1,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,55 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,039 | 0,040 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,90 | 0,9918 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,45 | |
| Nervous system disorders | Dizziness | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Dizziness | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225375 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | Dizziness | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | Migraine | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Migraine | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.198048643 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders | Migraine | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----------------------|--------------------------------|----|----|------|----|--------|----|---------|----------------------|--|--|--|------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE |
| Reproductive system and breast disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|-----------|----------------------|------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | >= 6 to < 12 years | | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Reproductive system and breast disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | < 6 years | | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 6 to < 12 years | | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|----------------------|------|---------------|--------|----|---------|--------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | >= 6 to < 12 years | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782285 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | * | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | * | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | * | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | * | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AE
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|--|------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|------|----|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | | < median | 126 | 45,8 | 2 | 1,6 | 130 | 47,4 | 2 | 1,5 | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,14 | 7,44 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,030 | 0,031 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,15 | 7,21 | 0,9749 | | - | 0,97 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,78 | |
| Gastrointestinal disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 5 | 3,4 | 144 | 52,6 | 3 | 2,1 | 1,63 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,38 | 6,96 | 0,013 | Algorithm converged. | -0,024 | 0,050 | 1,61 | Algorithm converged. | 0,39 | 6,62 | 0,5084 | | | 0,62 | Algorithm converged. | 0,15 | 2,55 | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|--|---------------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781791 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781791 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= median | 149 | 54,2 | 3 | 2,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.327221389 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| General disorders and administration site conditions | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781602 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| General disorders and administration site conditions | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|-----------|----------|------|------------|------|-----------------|------|------------|------|--------------------------------|--|------|--------|--------------------------|--------|---|------|----------------------|------|------|----------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|------|---------|----------------------|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781602 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Immune system disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | | | |
| Immune system disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Infections and infestations | | < median | 126 | 45,8 | 14 | 11,1 | 130 | 47,4 | 13 | 10,0 | 1,12 | 0,51 | 2,50 | 0,011 | Algorithm converged. | -0,064 | 0,086 | 1,11 | Algorithm converged. | 0,54 | 2,27 | 0,7724 | 0,4406 | 0,90 | Algorithm converged. | 0,44 | 1,84 | Algorithm converged. | 0,44 | 1,84 | | | | |
| Infections and infestations | | >= median | 149 | 54,2 | 15 | 10,1 | 144 | 52,6 | 19 | 13,2 | 0,74 | 0,36 | 1,51 | -0,031 | Algorithm converged. | -0,105 | 0,042 | 0,76 | Algorithm converged. | 0,40 | 1,44 | 0,4052 | 1,31 | Algorithm converged. | 0,69 | 2,48 | Algorithm converged. | 0,69 | 2,48 | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 2 | 1,5 | 0,51 | 0,05 | 5,72 | -0,007 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,019 | 0,52 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,62 | 0,5869 | - | 1,94 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,11 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,11 | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|-----------------------------|---|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279747 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Bacterial infection | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781602 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | 0,97 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,55 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,019 | 0,019 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,31 | 0,9807 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,39 | |
| Infections and infestations | Gingivitis | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 2 | 1,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Hordeolum | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Laryngitis | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_sq_AAE_IS.xls
 05AUG2020 17:02

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Patients (N=275), Placebo (N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Placebo), Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil). Rows list various infection types and severity levels.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/c/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ee_soc.sas
Output: root/c/clinical_studies/RO7191686/CPT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ee_soc_sq_AAE_IS.xlsx
05AUG2020 17:02

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|------|--------|----------------------|------|----|----|--------------------------------|----------------------|------|----------------------|----|---------|----|------|------|----------------------|------|----|----|------|----------------------|----|----|----|------|-------|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Rhinitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | | | | Algorithm converged. | | | | >999.99 | | | | Algorithm converged. | | | | 0,00 | | | | NE | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 2 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.946395027 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | | | | Algorithm converged. | | | | >999.99 | | | | Algorithm converged. | | | | 0,00 | | | | NE | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315269 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | | | | Algorithm converged. | | | | >999.99 | | | | Algorithm converged. | | | | 0,00 | | | | NE | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 2 | 1,4 | 0,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | | | | 0,04 | 5,35 | -0,007 | Algorithm converged. | | | | -0,030 | 0,016 | 0,48 | Algorithm converged. | | | | 0,04 | 5,27 | 0,5508 | 2,07 | | | | Algorithm converged. | | | | 0,19 | 22,57 | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | | | | Algorithm converged. | | | | >999.99 | | | | Algorithm converged. | | | | 0,00 | | | | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|--|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279681 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279681 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Investigations | < median | 126 | 45,8 | 6 | 4,8 | 130 | 47,4 | 6 | 4,6 | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 3,29 | 0,001 | Algorithm converged. | -0,050 | 0,053 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,34 | 3,11 | 0,9558 | - | 0,97 | Algorithm converged. | 0,32 | 2,93 |
| Investigations | >= median | 149 | 54,2 | 7 | 4,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 5.0442505145 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased < median | 126 | 45,8 | 3 | 2,4 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 3,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 30,65 | 0,016 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,047 | 3,10 | Algorithm converged. | 0,33 | 29,36 | 0,3250 | - | 0,32 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,06 |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,68 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,022 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,32 | 0,9823 | - | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,33 |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

Table with columns: Patients (N=275), Placebo (N=274), Baloxavir Marboxil vs. Placebo (Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk), Placebo vs. Baloxavir Marboxil (Relative Risk). Rows include investigations for blood uric acid, blood urine present, C-reactive protein, and Gamma-glutamyltransferase.

Test for interaction based on RR (Log-Binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|----------------|----------------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|---------------|----|--------------------------------|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Investigations | Glucose urine present | >= median | 149 | 54,2 | 2 | 1,3 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Protein total decreased | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Protein total decreased | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | |
| Investigations | Protein urine present | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | |
| Investigations | Protein urine present | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Investigations | White blood cell count increased | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Investigations | White blood cell count increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|-----------------------|-----|----------|------------|----------|------------|-----------------|---|-----|------|--|------|---|--------|----------------------|----------------------|--------|--------|---------------|---------|----------------------|--------|--------------------------------|------|-------|--|
| | | | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Nervous system disorders | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Nervous system disorders | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 3 | 2,1 | 0,32 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,09 | -0,014 | 0,32 | Algorithm converged. | -0,041 | 0,013 | 0,32 | 0,03 | 3,06 | 0,3241 | 3,10 | 0,33 | 29,50 | |
| Nervous system disorders | Dizziness < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any AEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|--|--|--|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Renal and urinary disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 2 | 1,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 2 | 1,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 1,03 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any AEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

Table with columns for Patients, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. It contains 16 rows of data for various skin and subcutaneous tissue disorders like Skin and subcutaneous tissue disorders, Acne, Dermatitis, Eczema, and Rash.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | |
|--|-----------------------|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--|--------------|--------------|---------------|--------------------------|--------------|---|--------------|---------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------|------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | Relative Risk | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 6 | 2,2 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | |
| General disorders and administration site conditions | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | 0,00 | | | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|--|----|------|----------------------|------|-------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Immune system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | | n/a | 275 | 100,0 | 7 | 2,5 | 274 | 100,0 | 9 | 3,3 | 0,77 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,28 | 2,10 | -0,007 | Algorithm converged. | -0,036 | 0,021 | 0,77 | Algorithm converged. | 0,29 | 2,05 | 0,6077 | | NE | 1,29 | Algorithm converged. | 0,49 | 3,42 |
| Infections and infestations | Bacterial infection | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | n/a | 275 | 100,0 | 5 | 1,8 | 274 | 100,0 | 7 | 2,6 | 0,71 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,22 | 2,25 | -0,007 | Algorithm converged. | -0,032 | 0,017 | 0,71 | Algorithm converged. | 0,23 | 2,22 | 0,5571 | | NE | 1,41 | Algorithm converged. | 0,45 | 4,37 |
| Infections and infestations | Pharyngitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | | n/a | 275 | 100,0 | 13 | 4,7 | 274 | 100,0 | 6 | 2,2 | 2,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,83 | 5,92 | 0,025 | Algorithm converged. | -0,005 | 0,056 | 2,16 | Algorithm converged. | 0,83 | 5,60 | 0,1134 | | NE | 0,46 | Algorithm converged. | 0,18 | 1,20 |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 3,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 29,12 | 0,007 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,021 | 2,99 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,56 | 0,3417 | | NE | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,20 |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 |
| Investigations | Blood uric acid increased | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Blood urine present | n/a | 275 | 100,0 | 5 | 1,8 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 5,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,59 | 43,56 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,032 | 4,98 | Algorithm converged. | 0,59 | 42,36 | 0,1415 | | NE | 0,20 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,71 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | |
|---|------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|---|--|--------------------------|--|--|---------------|------|----------------------|------|----|--------|--------------------------------|---------|----------------------|------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Nervous system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Nervous system disorders | Dizziness | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Reproductive system and breast disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | All | | | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|--------------------------------------|----------|------------|----------|------------|-----------------|-----|-------|---|--------------------------------|---|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | Patients | with Event | Patients | with Event | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| MedDRA System Organ class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | 0,9999 | >999.99 | | | | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | 0,9999 | >999.99 | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | | Female | 233 | 84,7 | 6 | 2,6 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Female | 233 | 84,7 | 3 | 1,3 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population

ENDPOINT: AEs Grade 1

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: XV41428

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|--|---------------|-------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------|--------|--------|--|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | NE | NE | NE | NE | |
| General disorders and administration site conditions | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | NE | NE | NE | NE | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Immune system disorders | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | NE | NE | NE | NE | |
| Immune system disorders | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | NE | NE | NE | NE | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | 1,05 | | | | | | | | 0,06 | 17,33 | 0,001 | Algorithm converged. | -0,063 | 0,065 | 1,05 | | | | | - | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,77 | |
| Infections and infestations | Female | 233 | 84,7 | 6 | 2,6 | 230 | 83,9 | 8 | 3,5 | 0,73 | | | | | | | | 0,25 | 2,15 | -0,009 | Algorithm converged. | -0,040 | 0,022 | 0,74 | | | | | 1,35 | Algorithm converged. | 0,48 | 3,83 | | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Infections and infestations | Gingivitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Gingivitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|----------------|--------------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|---|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|----|------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Infestations | Nasopharyngitis | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 17,33 | 0,001 | Algorithm converged. | -0,063 | 0,065 | 1,05 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,21 | 0,9734 | - | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,77 |
| Infestations | Nasopharyngitis | Female | 233 | 84,7 | 4 | 1,7 | 230 | 83,9 | 6 | 2,6 | 0,65 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 2,34 | -0,009 | Algorithm converged. | -0,035 | 0,018 | 0,66 | Algorithm converged. | 0,19 | 2,30 | 0,5124 | | 1,52 | Algorithm converged. | 0,43 | 5,31 |
| Infestations | Pharyngitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Infestations | Pharyngitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 |
| Investigations | | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | 1,05 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 17,33 | 0,001 | Algorithm converged. | -0,063 | 0,065 | 1,05 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,21 | 0,9734 | - | 0,95 | Algorithm converged. | 0,06 | 14,77 |
| Investigations | | Female | 233 | 84,7 | 12 | 5,2 | 230 | 83,9 | 5 | 2,2 | 2,44 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,85 | 7,05 | 0,030 | Algorithm converged. | -0,004 | 0,064 | 2,37 | Algorithm converged. | 0,85 | 6,62 | 0,0998 | | 0,42 | Algorithm converged. | 0,15 | 1,18 |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063823 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 22,02 | 0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,019 | 1,97 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,62 | 0,5775 | | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,55 |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 |
| Investigations | Blood uric acid increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Blood uric acid increased | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Blood urine present | Female | 233 | 84,7 | 5 | 2,1 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 5,02 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,58 | 43,32 | 0,017 | Algorithm converged. | -0,003 | 0,038 | 4,94 | Algorithm converged. | 0,58 | 41,92 | 0,1436 | | 0,20 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,72 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|-------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|----|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Investigations | C-reactive protein increased | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Glucose urine present | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Glucose urine present | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-9) satisfied. | 0,18 | 22,02 | 0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,019 | 1,97 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,62 | 0,5775 | | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,55 | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Neutrophil count increased | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Investigations | Protein total decreased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein total decreased | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Protein urine present | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein urine present | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | White blood cell count increased | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | White blood cell count increased | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|----------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----|--------------------------------|------|----|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Pain in jaw | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Muskuloskeletalel and connective tissue disorders | Pain in jaw | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | 0,00 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Nervous system disorders | | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Nervous system disorders | | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | Patients | (N=275) | | Placebo (N=274) | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|----------|------------|----------|-----------------|------------|--------------------------------|------|---|--------------------------|----|--|----|---------------|----|----|----|----|---------------|--------------------------------|----|----|------|----------------------|------|----|--------|---------|---------|----------------------|----------------------|------|----|
| | | | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nervous system disorders | Dizziness | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Nervous system disorders | Dizziness | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Renal and urinary disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical_studies/RO7191696/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_ae_soc.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7191696/CPT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_ae_soc_sq_ASGI_IS.xls
 05AUG2020 17:09

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|--|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 4 | 1,9 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|--|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| General disorders and administration site conditions | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| General disorders and administration site conditions | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Immune system disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | |
|----------------|--------------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------|-------|--------|--------------------------|--------|-------|----------------------|----------------------|--------|--------|---------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | |
| Event | Subgroup | Age | N | % | N | % | N | % | N | % | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI | | | |
| Infestations | Nasopharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Infestations | Pharyngitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | 0,99 | 0,06 | 15,94 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,013 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,73 | 0,9945 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,04 |
| Infestations | Pharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Investigations | | < 12 years | 206 | 74,9 | 9 | 4,4 | 204 | 74,5 | 4 | 2,0 | 2,28 | 0,69 | 7,54 | 0,024 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,058 | 2,23 | Algorithm converged. | 0,70 | 7,12 | 0,1765 | - | 0,45 | Algorithm converged. | 0,14 | 1,43 |
| Investigations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 4 | 5,8 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 2,09 | 0,37 | 11,81 | 0,029 | Algorithm converged. | -0,038 | 0,097 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,38 | 10,72 | 0,4048 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,60 | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

Table with columns: Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include categories like Renal and urinary disorders, Reproductive system and breast disorders, and Respiratory, thoracic and mediastinal disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | Placebo (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Blood and lymphatic system disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 3 | 2,4 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.4665002446 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|----------------------------|----------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|----------------------|----|----|----|--------------------------------|----|----------------------|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|--|------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| General disorders and administration site conditions | Feeling abnormal | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|--------|---------------|--------|----------------------|----------------------|---------------|--------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|------|
| Immune system disorders | Seasonal allergy | >= 6 to < 12 years | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| | | | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Immune system disorders | Seasonal allergy | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | | < 6 years | 83 | 30,2 | 2 | 2,4 | 80 | 29,2 | 3 | 3,8 | 0,63 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,10 | 3,90 | -0,013 | Algorithm converged. | -0,067 | 0,040 | 0,64 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,74 | 0,6229 | - | 1,56 | Algorithm converged. | 0,27 | 9,07 |
| Infections and infestations | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 4 | 3,3 | 124 | 45,3 | 5 | 4,0 | 0,80 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,21 | 3,05 | -0,008 | Algorithm converged. | -0,055 | 0,039 | 0,81 | Algorithm converged. | 0,22 | 2,93 | 0,7440 | 1,24 | Algorithm converged. | 0,34 | 4,51 | |
| Infections and infestations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 1,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,55 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,039 | 0,040 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,90 | 0,9918 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,45 | |
| Infections and infestations | Bacterial infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bacterial infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bacterial infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gingivitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623125 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 2 | 2,4 | 80 | 29,2 | 2 | 2,5 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,13 | 7,00 | -0,001 | Algorithm converged. | -0,048 | 0,047 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,14 | 6,68 | 0,9703 | - | 1,04 | Algorithm converged. | 0,15 | 7,19 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|---------------|-------|------|----------------------|--------------------------------|-------|--------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 3 | 2,4 | 124 | 45,3 | 4 | 3,2 | 0,75 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,16 | 3,42 | -0,008 | Algorithm converged. | -0,049 | 0,033 | 0,76 | Algorithm converged. | 0,17 | 3,31 | 0,7104 | 1,32 | Algorithm converged. | 0,30 | 5,79 | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,67 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,033 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,15 | 0,9791 | - | 1,04 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,31 |
| Investigations | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 8 | 6,5 | 124 | 45,3 | 3 | 2,4 | 2,81 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,73 | 10,84 | 0,041 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,092 | 2,69 | Algorithm converged. | 0,73 | 9,90 | 0,1369 | 0,37 | Algorithm converged. | 0,10 | 1,37 | |
| Investigations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 4 | 5,8 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 2,09 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,37 | 11,81 | 0,029 | Algorithm converged. | -0,038 | 0,097 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,38 | 10,72 | 0,4048 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,09 | 2,60 | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 B
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| Investigations | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|----------------|---|----------|------------|----------|------------|-----------------|------|---|-----|--------------------------------|--|-------|---|----------------------|----------------------|-------|------|----------------------|---------|----------------------|--------|--------------------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|----|----|
| | | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | |
| Investigations | Blood uric acid increased < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Blood uric acid increased >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood uric acid increased >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Investigations | Blood urine present >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 3 | 2,4 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | 3,07 | 0,32 | 29,97 | 0,016 | Algorithm converged. | -0,015 | 0,048 | 3,02 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,68 | 0,3349 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,14 | | | |
| Investigations | Blood urine present >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | |
|----------------|-------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|-------|----------------------|---------------|-------|--------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Glucose urine present | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Glucose urine present | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | 1,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,30 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,022 | 0,022 | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,94 | 0,9954 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,68 |
| Investigations | Glucose urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical_studies/RO7191696/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_se_soc.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7191696/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_se_soc_eq_AEG1_IS.xls
 05AUG2020 17:09

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|--------------------------|---|-----|--------------------------------|--|----|----|----|----|----|---------------|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|------|----------------------|------|----|--------|---------|----------------------|------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Neutrophil count increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations | Neutrophil count increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Protein total decreased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Protein total decreased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Protein total decreased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Protein urine present | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Protein urine present | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | Protein urine present | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | White blood cell count increased | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Investigations | White blood cell count increased | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Investigations | White blood cell count increased | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Metabolism and nutrition disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Age of Index Patient, Patients (N=275), Placebo (N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk (Baloxavir Marboxil vs. Placebo), and Relative Risk (Placebo vs. Baloxavir Marboxil). Rows include conditions like Metabolism and nutrition disorders, Glucose tolerance impaired, and Hyperuricaemia across various age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|--------------------------------|------|---------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | >= 6 to < 12 years | | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Nervous system disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Nervous system disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225375 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Nervous system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|------|----------------------|---------------|----|--------|---------|----------------------|------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Nervous system disorders | Dizziness | < 6 years | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Nervous system disorders | Dizziness | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225375 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | Dizziness | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Renal and urinary disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138441 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|----------|------------|---|-----|-----------------|------------|---|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|------|----------------------|------|---------------|--------|---------|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | with Event | | | Patients | with Event | | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Reproductive system and breast disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | * | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862622937 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | * | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | * | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | * | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|----|----|---------------|----------------------|----|----|--------------------------------|----|----|----------------------|----|----|----|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation | >= 6 to < 12 years | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| | | | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 B
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood and lymphatic system disorders | Granulocytopenia | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 5 | 3,4 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal discomfort | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|--|----------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|----|----|---------------|----------------------|----|----|--------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279747 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | | | | - | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | Algorithm converged. | | | | - | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= median | 149 | 54,2 | 3 | 2,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.327221389 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | | | | - | | | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781602 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | | | | 0,00 | | | | | | | |
| General disorders and administration site conditions | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

Table with columns: Patients with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include subgroups for General disorders, Immune system disorders, and Infections and infestations.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 1
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

Table with columns for Patients (N=275) and Placebo (N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Includes rows for Bacterial infection, Gingivitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, and Alanine aminotransferase increased.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 B
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------------------------|-----------|----------|------------|----------|------------|-----------------|------|---|--------------------------|--------------------------------|--|---------------|-------|-------|---|--------|-------|---------------|----------------------|------|-------|--------------------------------|----|---------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | | | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Alanine aminotransferase increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,68 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,022 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,32 | 0,9823 | - | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,33 | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Aspartate aminotransferase increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Blood uric acid increased | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Blood uric acid increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Blood urine present | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,68 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,022 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,32 | 0,9823 | - | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,33 | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Blood urine present | >= median | 149 | 54,2 | 4 | 2,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | | | | | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 2 | 1,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.318978669 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | | | | | | |
| Investigations | C-reactive protein increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | | | | | | | | | |
| Investigations | Gamma-glutamyltransferase increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | |
| Investigations | White blood cell count increased | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Metabolism and nutrition disorders | Glucose tolerance impaired | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders | Hyperuricaemia | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---|-----------------------|--|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----|----|----|---------------|----------------------|------|----|--------------------------------|----|---------|----------------------|------|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | < median | | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | >= median | | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw < median | | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Pain in jaw >= median | | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | < median | | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |
| Nervous system disorders | >= median | | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|--|------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|----|---------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Nervous system disorders | Dizziness | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279812 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Nervous system disorders | Dizziness | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Renal and urinary disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Renal and urinary disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Renal and urinary disorders | Renal glycosuria | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|--|-----|----------|------------|----------|------------|-----------------|---|-----|----|--|----|---|------|----------------------|------|----|--------|---------------|----------------------|----------------------|------|--------------------------------|--|--|--|
| | | | Patients | with Event | Patients | with Event | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315269 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315269 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Upper respiratory tract inflammation >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 B
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 1
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Eczema | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|-------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|---------------|--------------|---------------|---|--------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|---------|----------------------|------|-------|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | | |
| Gastrointestinal disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 5 | 1,8 | 0,20 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,02 | 1,69 | -0,015 | Algorithm converged. | -0,032 | 0,003 | 0,20 | Algorithm converged. | 0,02 | 1,69 | 0,1397 | NE | 5,02 | Algorithm converged. | 0,59 | 42,67 |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | | n/a | 275 | 100,0 | 22 | 8,0 | 274 | 100,0 | 23 | 8,4 | 0,95 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52 | 1,75 | -0,004 | Algorithm converged. | -0,050 | 0,042 | 0,95 | Algorithm converged. | 0,54 | 1,67 | 0,8663 | NE | 1,05 | Algorithm converged. | 0,60 | 1,84 |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | 0,33 | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,19 | -0,007 | Algorithm converged. | -0,022 | 0,007 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,17 | 0,3385 | NE | 3,01 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,77 |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|----------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|--|--------------------------|--|--|------|---------------|-------|----------------------|---|--------------------------------|------|----------------------|----------------------|-------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 | |
| Infections and infestations | Gingivitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Hordeolum | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Laryngitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | n/a | 275 | 100,0 | 12 | 4,4 | 274 | 100,0 | 9 | 3,3 | 1,34 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,56 | 3,24 | 0,011 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,043 | 1,33 | Algorithm converged. | 0,57 | 3,10 | 0,5115 | NE | 0,75 | Algorithm converged. | 0,32 | 1,76 | |
| Infections and infestations | Oral herpes | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Otitis media acute | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 1,00 | | | | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,01 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,010 | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,85 | 0,9979 | NE | 1,00 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,96 | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|----------|-----|------------|---|-----------------|-----|------------|---|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|--|--|----------------------|----------------------|-------|------|--------------------------------|------|---------|----------------------|------|------|----------------------|------|-------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Rhinitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 2 | 0,7 | 0,50 | Convergence criterion (GQCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,51 | -0,004 | | | Algorithm converged. | -0,016 | 0,009 | 0,50 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,46 | 0,5685 | NE | 2,01 | Algorithm converged. | 0,18 | 22,01 |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Nervous system disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Nervous system disorders | Migraine | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--|---|---|--|--|----|----------------------|----------------------|------|----|--------|----|--------------------------------|----------------------|------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | |
| Reproductive system and breast disorders | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0,0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | n/a | 275 | 100,0 | 1 | 0,4 | 274 | 100,0 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | N=275 | | | | | | | | Placebo (N=274) | | | | | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | |
|----------------------------|---------------------------------|--------|----------|------|---|-----|------------|------|---|-----|-----------------|--|------|------|------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------------------|--------------------|--------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|------|----|--|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | | | with Event | | | | Patients | | | | with Event | | | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | |
| Gastrointestinal disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 4 | 1,7 | 0,24 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 2,20 | -0,013 | Algorithm converged. | -0,032 | 0,006 | 0,25 | Algorithm converged. | 0,03 | 2,19 | 0,2092 | | | | | 4,05 | Algorithm converged. | 0,46 | 35,98 | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 2 | 0,9 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|-----------------------------|---|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------|--|--------|--------------------------|--------|----------------------|---|---------------|--------|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|------|----------------------|----------------------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Event | Sex | Age | n | % | n | % | n | % | n | % | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | | | | | | |
| Infections and infestations | Male | | 42 | 15,3 | 2 | 4,8 | 44 | 16,1 | 3 | 6,8 | 0,68 | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11 | 4,31 | -0,021 | Algorithm converged. | -0,119 | 0,078 | 0,70 | Algorithm converged. | 0,12 | 3,97 | 0,6857 | - | 1,43 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,15 | |
| Infections and infestations | Female | | 233 | 84,7 | 20 | 8,6 | 230 | 83,9 | 20 | 8,7 | 0,99 | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,52 | 1,89 | -0,001 | Algorithm converged. | -0,052 | 0,050 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,55 | 1,79 | 0,9658 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,56 | 1,83 | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 3 | 1,3 | 0,33 | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,16 | -0,009 | Algorithm converged. | -0,026 | 0,008 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,14 | 0,3342 | - | 3,04 | Algorithm converged. | 0,32 | 29,00 | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | > | 999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Bronchitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063741 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | > | 999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Infections and infestations | Gingivitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Gingivitis | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | > | 999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 4 B
 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

Stand: 15.02.2021

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|-------|--------------------------|----|----------------------|--------|---------------|------|--------------------------------|----------------------|---------------|-------|--------|----|----|------|----|----------------------|----------------------|-------|----------------------|------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | Female | 233 | 84,7 | 3 | 1,3 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Rhinitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Rhinitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | | | 0,00 | | | | | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |
| Infections and infestations | Sinusitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 2 | 0,9 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | | | 0,00 | | | | | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |
| Infections and infestations | Tonsillitis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | | | 0,00 | | | | | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 1 | 2,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | | | 0,00 | | | | | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 0,99 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,88 | 0,000 | | Algorithm converged. | -0,012 | 0,012 | 0,99 | | Algorithm converged. | 0,06 | 15,69 | 0,9927 | | | 1,01 | | Algorithm converged. | 0,06 | 16,10 | | | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | | | 0,00 | | | | | 0,9999 | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | Algorithm converged. | NE | | | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns for Sex, Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Relative Risk. Rows include categories like Injury, poisoning and procedural complications, Nervous system disorders, and Reproductive system and breast disorders.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Sex

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | |
|---|-------------|--------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----|----|----------------------|---------------|----|----|----|--------------------------------|----|----------------------|----|----|----|----|----|----------------------|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0,0 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0,0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Gastrointestinal disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 3 | 1,5 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=IE-8) satisfied. | 0,03 | 3,17 | -0,010 | Algorithm converged. | -0,029 | 0,009 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,15 | 0,3353 | | - | 3,03 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,88 |
| Gastrointestinal disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 7.3839121605 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Enterocolitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|-------------|-----|------------|----|-----------------|-----|------------|----|--------------------------------|------|--|------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|--------|----------------------|----------------------|------|--------|-----------|----------------------|----------------------|----|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | | < 12 years | 206 | 74,9 | 14 | 6,8 | 204 | 74,5 | 21 | 10,3 | 0,64 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 1,29 | -0,035 | Algorithm converged. | -0,089 | 0,019 | 0,66 | Algorithm converged. | 0,35 | 1,26 | 0,2091 | 0,0159 | 1,51 | Algorithm converged. | 0,79 | 2,90 | | | | | |
| Infections and infestations | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 8 | 11,6 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 4,46 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,91 | 21,81 | 0,087 | Algorithm converged. | 0,002 | 0,172 | 4,06 | Algorithm converged. | 0,89 | 18,43 | 0,0697 | 0,25 | Algorithm converged. | 0,05 | 1,12 | | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 3 | 1,5 | 0,33 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,17 | -0,010 | Algorithm converged. | -0,029 | 0,009 | 0,33 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,15 | 0,3353 | - | 3,03 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,88 | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Bronchitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|-----------------------------|----------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|--------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|--------|----|---------|--------------------------------|----------------------|-------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Event | Subgroup | Age | N | % | N | % | N | % | N | % | OR | 95% CI | RD | 95% CI | RD | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI | RR | 95% CI | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 7 | 3,4 | 204 | 74,5 | 7 | 3,4 | 0,99 | 0,34 | 2,87 | 0,000 | 0,00 | 0,00 | Algorithm converged. | -0,035 | 0,035 | 0,99 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,36 | 2,83 | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 5 | 7,2 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 2,66 | 0,50 | 14,18 | 0,044 | 0,00 | 0,00 | Algorithm converged. | -0,029 | 0,116 | 2,54 | - | 0,39 | Algorithm converged. | 0,08 | 1,96 | |
| Infections and infestations | Oral herpes | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Oral herpes | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Otitis media | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Otitis media | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | 0,99 | 0,06 | 15,94 | 0,000 | 0,00 | 0,00 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,013 | 0,99 | - | 1,01 | Algorithm converged. | 0,06 | 16,04 | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 3 | 1,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Pharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

Table with columns for Patients, with Event, Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil. Rows include Infections and infestations (Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Upper respiratory tract infection, Vulvovaginal candidiasis) and Injury, poisoning and procedural complications.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|------|----------------------|------|---------------|--------|----|---------|--------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | * | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | * | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782285 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | * | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | * | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|--|-------------|-------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|----|----|---------------|---|----|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | < 12 years | | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | >= 12 years | | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0,0 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Gastrointestinal disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | 0,96 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 15,67 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,033 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,15 | 0,9791 | - | 1,04 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,31 |
| Gastrointestinal disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Abdominal pain upper | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: KV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Table with columns: Age of Index Patient, Subgroups (Patients/Events), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Placebo vs. Baloxavir Marboxil Relative Risk. Rows include Gastrointestinal disorders (Diarrhoea, Enterocolitis, Gastroesophageal reflux disease, Nausea) and Infections and infestations (Acute sinusitis) across different age groups.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | N=275 | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|----|----|----|--------------------------|----|----|----|---------------|----|--------------------------------|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Acute sinusitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Beta haemolytic streptococcal infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Bronchitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Bronchitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Gastroenteritis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Gingivitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|-----------------------------|---------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|---|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|--------------------------------|----------------------|---------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Gingivitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623063 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Infections and infestations | Herpes zoster | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Hordeolum | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Hordeolum | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Infections and infestations | Laryngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------------------------|----------------------|--------|-------|---------------|----------------------|---------|----------------------|--------------------------------|----|------|----------------------|------|------|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Laryngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Mycoplasma infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 5 | 6,0 | 80 | 29,2 | 4 | 5,0 | 1,22 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 4,71 | 0,010 | Algorithm converged. | -0,060 | 0,080 | 1,20 | Algorithm converged. | 0,34 | 4,33 | 0,7751 | - | 0,83 | Algorithm converged. | 0,23 | 2,98 | | | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 2 | 1,6 | 124 | 45,3 | 3 | 2,4 | 0,67 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,11 | 4,06 | -0,008 | Algorithm converged. | -0,043 | 0,027 | 0,67 | Algorithm converged. | 0,11 | 3,95 | 0,6602 | | 1,49 | Algorithm converged. | 0,25 | 8,75 | | | |
| Infections and infestations | Nasopharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 5 | 7,2 | 70 | 25,5 | 2 | 2,9 | 2,66 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,50 | 14,18 | 0,044 | Algorithm converged. | -0,029 | 0,116 | 2,54 | Algorithm converged. | 0,51 | 12,63 | 0,2560 | | 0,39 | Algorithm converged. | 0,08 | 1,96 | | | |
| Infections and infestations | Oral herpes | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Oral herpes | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Oral herpes | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and infestations | Otitis media | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|-------|--------------------------|---|----|---------------|----------------------|----|----|-------------------|--------------------------------|-----------|----|----|--------|----|----|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Infections and infestations | Otitis media | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623125 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | Algorithm converged. | | | | | >999.99 | | | | | | |
| Infections and infestations | Otitis media | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | 0,96 | 0,06 | 15,67 | 0,000 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | | | Algorithm converged. | | | -0,034 0,033 0,96 | | | | | - 1,04 | | | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Otitis media acute | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | Algorithm converged. | | | | | - | | | | | | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 2 | 1,6 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | Algorithm converged. | | | | | - | | | | | | |
| Infections and infestations | Pharyngitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Rhinitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Rhinitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 17.862623125 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | Algorithm converged. | | | | | >999.99 | | | | | | |
| Infections and infestations | Rhinitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Sinusitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 2 | 2,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | Algorithm converged. | | | | | - >999.99 | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|------|-------|--------------------------|----------------------|--------|---------------|------|----------------------|------|-------|--------|--------------------------------|------|----------------------|------|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Sinusitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | 0,96 | 0,06 | 15,67 | 0,000 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,033 | 0,96 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,15 | 0,9791 | - | 1,04 | Algorithm converged. | 0,07 | 16,31 | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 1 | 0,8 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Injury, poisoning and procedural complications | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Age of Index Patient - 2 | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|---|----|---------------|----|------|----------------------|--------------------------------|----|--------|---------|----------------------|----------------------|----|----|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.198048643 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Nervous system disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.115138452 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Nervous system disorders | Migraine | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | Migraine | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 11.198048643 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | |
|---|------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----------------------|----|--------------------------------|----|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | < 6 years | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | |
| | | | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782285 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | | | | Algorithm converged. | | | | | | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | Algorithm converged. | | | | Algorithm converged. | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | Algorithm converged. | | | | Algorithm converged. | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | Algorithm converged. | | | | Algorithm converged. | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|--|------------|--------------------|----------|------------|---|-----|-----------------|------------|---|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----------------------|----|----|
| | | | Patients | with Event | | | Patients | with Event | | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782263 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 12.332782274 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | < 6 years | 83 | 30,2 | 1 | 1,2 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0,0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0,0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

Table with columns for MedDRA System, Organ Class, MedDRA Preferred Term, Level, Patients (N=275), Placebo (N=274), Odds Ratio, Absolute Risk Difference, Relative Risk, and Interaction Test. Rows include Gastrointestinal disorders with various symptoms like abdominal pain and diarrhoea.

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|------|---|--------|----------------------|---------------|-------|----------------------|----------------------|------|--------|--------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | Gastroesophageal reflux disease | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781791 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Gastrointestinal disorders | Nausea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781791 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Infections and Infestations | | < median | 126 | 45,8 | 9 | 7,1 | 130 | 47,4 | 9 | 6,9 | 1,03 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40 | 2,70 | 0,002 | Algorithm converged. | -0,060 | 0,065 | 1,03 | Algorithm converged. | 0,42 | 2,51 | 0,9452 | 0,8113 | 0,97 | Algorithm converged. | 0,40 | 2,36 |
| | | >= median | 149 | 54,2 | 13 | 8,7 | 144 | 52,6 | 14 | 9,7 | 0,89 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,40 | 1,96 | -0,010 | Algorithm converged. | -0,076 | 0,056 | 0,90 | Algorithm converged. | 0,44 | 1,84 | 0,7680 | 1,11 | Algorithm converged. | 0,54 | 2,29 | |
| Infections and Infestations | Acute sinusitis | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 2 | 1,5 | 0,51 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,05 | 5,72 | -0,007 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,019 | 0,52 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,62 | 0,5869 | - | 1,94 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,11 |
| | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|------|--------------------------|--------|---|----|---------------|-------|------|----------------------|--------------------------------|------|------|---------|----------------------|----|----------------------|----|------|-------|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Tonsillitis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315269 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | >999,99 | Algorithm converged. | | | | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Infections and infestations | Upper respiratory tract infection | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 2 | 1,4 | 0,48 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | | 0,04 | 5,35 | -0,007 | Algorithm converged. | | -0,030 | 0,016 | 0,48 | Algorithm converged. | | 0,04 | 5,27 | 0,5508 | 2,07 | | Algorithm converged. | | 0,19 | 22,57 |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Infections and infestations | Vulvovaginal candidiasis | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315412 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | | | | >999,99 | Algorithm converged. | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279681 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | - | Algorithm converged. | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279681 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | - | Algorithm converged. | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|----|--------------------------|---|----|----|---------------|------|----------------------|------|--------------------------------|--------|---------|----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | |
| Injury, poisoning and procedural complications | Superficial injury of eye | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Nervous system disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Nervous system disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 3 | 2,1 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.7286267904 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | |
| Nervous system disorders | Migraine | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Nervous system disorders | Migraine | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 3 | 2,1 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 9.7286267904 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | |
| Reproductive system and breast disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315555 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDFPOINT: AEs Grade 2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---|------------------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|----|---|--------------------------|----------------------|------|----|---------------|---------|----------------------|----------------------|--------------------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Reproductive system and breast disorders | Dysmenorrhoea | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 1 | 0,7 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 20.425315555 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | >999,99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279681 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279681 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Productive cough | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Rhinorrhoea | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | NE | NE | Algorithm converged. | NE | NE | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: AEs Grade 2
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--|--|--------------------------|----|---|----|---------------|----|----|----------------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------------|----|--|--|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279747 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | | | |
| | >= median | 149 | 54,2 | 2 | 1,3 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Acne | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.729279747 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | | | |
| | Acne | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | NE | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Dermatitis | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | | | | | | |
| | Dermatitis | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | | | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Rash | 126 | 45,8 | 0 | 0,0 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | NE | NE | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | | | | | | |
| | Rash | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | NE | Algorithm converged. | | | | NE | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| All | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|---|---------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------|------------------|--------------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------|----|--|--|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | |
| Psychiatric disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | | | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Psychiatric disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | | | |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | 0,00 | | | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|--|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I _r) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | | | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: KV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|------|----|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | | |
| Psychiatric disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: AEs Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any SAEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|--|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (I _r) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | NE | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any SAEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| Sex | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|----|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Iz) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Psychiatric disorders | | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | | | | | | | >999.99 | | Algorithm converged. | 0,00 | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any SAEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|---------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
ENDPOINT: Any SAEs
MODEL: Unstratified analysis
STUDY: XV41428
Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Age of Index Patient - 2

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | | Relative Risk | | | | | Relative Risk | | | | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| Psychiatric disorders | | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Any SAEs
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

Virus Titer of Index Patient at Day 1

| | | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------|----------|------|------------|---|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------------------|---------------|---|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|----|
| | | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| MedDRA System Organ Class | MedDRA Preferred Term | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (Lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| Psychiatric disorders | | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | |
| Psychiatric disorders | Psychotic disorder | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Subgruppenanalysen

Verträglichkeit

spezifische Verträglichkeit

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Hepatic Disorders
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|------|------|
| | | Patients | | With Event | | Patients | | With Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | | |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 3,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 29,12 | 0,007 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,021 | 2,99 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,56 | 0,3417 | | | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,20 | |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063823 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 22,02 | 0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,019 | 1,97 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,62 | 0,5775 | | | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,55 | |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | | | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 | |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | - | NE | NE | NE | |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | | | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 | |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 3 | 2,4 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 3,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 30,65 | 0,016 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,047 | 3,10 | Algorithm converged. | 0,33 | 29,36 | 0,3250 | | | - | 0,32 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,06 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Hepatic Disorders
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade 1-2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------|--------------|--------------------------|---|--------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------|------|
| | | Patients | | With Event | | Patients | | With Event | | Odds Ratio | | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 3 | 1,1 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | 3,01 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,31 | 29,12 | 0,007 | Algorithm converged. | -0,007 | 0,021 | 2,99 | Algorithm converged. | 0,31 | 28,56 | 0,3417 | | | 0,33 | Algorithm converged. | 0,04 | 3,20 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 8.9456063823 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 2 | 0,9 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | 1,98 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 22,02 | 0,004 | Algorithm converged. | -0,010 | 0,019 | 1,97 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,62 | 0,5775 | | | 0,51 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,55 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | | | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | | NE | NE | NE | |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | * | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.044225438 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 2 | 2,9 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 2,06 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,18 | 23,25 | 0,015 | Algorithm converged. | -0,034 | 0,063 | 2,03 | Algorithm converged. | 0,19 | 21,86 | 0,5597 | | | 0,49 | Algorithm converged. | 0,05 | 5,31 |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 3 | 2,4 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 3,15 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,32 | 30,65 | 0,016 | Algorithm converged. | -0,014 | 0,047 | 3,10 | Algorithm converged. | 0,33 | 29,36 | 0,3250 | | | 0,32 | Algorithm converged. | 0,03 | 3,06 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade 1-2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | | |
|------|-----------|----------|------|------------|-----|-----------------|------|------------|-----|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------|----|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | | | Relative Risk | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0,0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population

ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade \geq 3

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: XV41428

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|--------------------------|------------------------|----------------------------|-------|---------------------|---|-----------------|-------|---------------------|---|
| | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 0 | 0 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0 |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 0 | 0 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 0 | 0 |
| | \geq 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 0 | 0 |
| | \geq 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0 |
| | \geq 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_se.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDI70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_se_sq_AESIHEP35_IS.xls

05AUG2020 16:50

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

POPULATION: Indication Safety Population

ENDPOINT: Hepatic Disorders Grade \geq 3

MODEL: Unstratified analysis

STUDY: XV41428

Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | Baloxavir Marboxil (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | |
|---------------------------------------|---------------|----------------------------|------|---------------------|---|-----------------|------|---------------------|---|
| | | Patients | | Patients with Event | | Patients | | Patients with Event | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 0 | 0 |
| | \geq median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0 |
| | | | | | | | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)

* indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_se.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDI70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_se_sq_AESIHEP35_IS.xls

05AUG2020 16:50

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--|--------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 4 | 1,5 | 0,49 | | | -0,007 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,09 | 2,72 | 0,50 | Algorithm converged. | -0,025 | 0,010 | 0,4188 | | 2,01 | Algorithm converged. | 0,37 | 10,87 |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | NE | Algorithm converged. | NE | NE | NE | - | NE | Algorithm converged. | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 4 | 1,7 | 0,24 | | | -0,013 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 2,20 | 0,25 | Algorithm converged. | -0,032 | 0,006 | 0,2092 | | 4,05 | Algorithm converged. | 0,46 | 35,98 |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 3 | 1,5 | 0,33 | | | -0,010 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,17 | 0,33 | Algorithm converged. | -0,029 | 0,009 | 0,3353 | - | 3,03 | Algorithm converged. | 0,32 | 28,88 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 1,01 | | | 0,000 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,55 | 1,01 | Algorithm converged. | -0,039 | 0,040 | 0,9918 | | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,45 |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | | | | Quasi-complete separation of data points detected. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | - | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | 0,50 | | | -0,008 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,04 | 5,59 | 0,50 | Algorithm converged. | -0,035 | 0,019 | 0,5739 | | 1,98 | Algorithm converged. | 0,18 | 21,60 |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 1,01 | | | 0,000 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,55 | 1,01 | Algorithm converged. | -0,039 | 0,040 | 0,9918 | | 0,99 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,45 |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | 1,03 | | | 0,000 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,06 | 16,68 | 1,03 | Algorithm converged. | -0,021 | 0,022 | 0,9823 | - | 0,97 | Algorithm converged. | 0,06 | 15,33 |
| | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 3 | 2,1 | 0,32 | | | -0,014 | Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied. | 0,03 | 3,09 | 0,32 | Algorithm converged. | -0,041 | 0,013 | 0,3241 | | 3,10 | Algorithm converged. | 0,33 | 29,50 |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade 1-2
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|-----|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------------------------|--------------|--------------|--|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Relative Risk | 95% Lower CL | 95% Upper CL | |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 2 | 0,7 | 274 | 100,0 | 3 | 1,1 | 0,66 | 0,11 | 3,99 | -0,004 | | | 0,66 | | | 0,6526 | 1,51 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 1 | 2,4 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | * | | | | | | NE | | | NE | NE | NE | NE | |
| | Female | 233 | 84,7 | 1 | 0,4 | 230 | 83,9 | 3 | 1,3 | 0,33 | 0,03 | 3,16 | -0,009 | | | 0,33 | | | 0,3342 | 3,04 | | | |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 1 | 0,5 | 204 | 74,5 | 2 | 1,0 | 0,49 | 0,04 | 5,48 | -0,005 | | | 0,50 | | | 0,5648 | 2,02 | | | |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 1,01 | 0,06 | 16,55 | 0,000 | | | 1,01 | | | 0,9918 | 0,99 | | | |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0,0 | 80 | 29,2 | 0 | 0,0 | NE | NE | NE | NE | | | NE | | | NE | NE | NE | NE | |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 1 | 0,8 | 124 | 45,3 | 2 | 1,6 | 0,50 | 0,04 | 5,59 | -0,008 | | | 0,50 | | | 0,5739 | 1,98 | | | |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 1 | 1,4 | 70 | 25,5 | 1 | 1,4 | 1,01 | 0,06 | 16,55 | 0,000 | | | 1,01 | | | 0,9918 | 0,99 | | | |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 1 | 0,8 | 130 | 47,4 | 0 | 0,0 | * | | | | | | NE | | | NE | NE | NE | NE | |
| | >= median | 149 | 54,2 | 1 | 0,7 | 144 | 52,6 | 3 | 2,1 | 0,32 | 0,03 | 3,09 | -0,014 | | | 0,32 | | | 0,3241 | 3,10 | | | |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Grade >= 3
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

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

POPULATION: Indication Safety Population
 ENDPOINT: Neuropsychiatric Disorders Serious
 MODEL: Unstratified analysis
 STUDY: XV41428
 Dichotomous Analysis by Subgroups (Safety)

| | | (N=275) | | | | Placebo (N=274) | | | | Baloxavir Marboxil vs. Placebo | | | | | | | | | | Placebo vs. Baloxavir Marboxil | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|----------|-------|------------|---|-----------------|-------|------------|-----|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|---|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| | | Patients | | with Event | | Patients | | with Event | | Odds Ratio | | Absolute Risk Difference | | | | Relative Risk | | | | Relative Risk | | | | | | | |
| Name | Level | n | % | n | % | n | % | n | % | Odds Ratio | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Absolute Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL | p-value (Wald) | Interaction Test p-value (lr) | Relative Risk | Convergence Reason | 95% Lower CL | 95% Upper CL |
| All | n/a | 275 | 100,0 | 0 | 0 | 274 | 100,0 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: The mean parameter is either invalid or at a limit of its range for some observations. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Sex | Male | 42 | 15,3 | 0 | 0 | 44 | 16,1 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | - | NE | NE | NE | NE |
| | Female | 233 | 84,7 | 0 | 0 | 230 | 83,9 | 1 | 0,4 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: Negative of Hessian not positive definite. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| Age of Index Patient - 1 | < 12 years | 206 | 74,9 | 0 | 0 | 204 | 74,5 | 1 | 0,5 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 1,0000 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Age of Index Patient - 2 | < 6 years | 83 | 30,2 | 0 | 0 | 80 | 29,2 | 1 | 1,3 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | ERROR: Error in computing the link function, its derivatives, or the variance function. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= 6 to < 12 years | 123 | 44,7 | 0 | 0 | 124 | 45,3 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| | >= 12 years | 69 | 25,1 | 0 | 0 | 70 | 25,5 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |
| Virus Titer of Index Patient at Day 1 | < median | 126 | 45,8 | 0 | 0 | 130 | 47,4 | 1 | 0,8 | * | Quasi-complete separation of data points detected. | | | | WARNING: The relative Hessian convergence criterion of 18.011781665 is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable. | | | 0,00 | Algorithm converged. | 0,00 | NE | 0,9999 | | >999.99 | Algorithm converged. | 0,00 | NE |
| | >= median | 149 | 54,2 | 0 | 0 | 144 | 52,6 | 0 | 0,0 | NE | | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | | NE | NE | NE | NE |

Test for interaction based on RR (Log-binomial regression)
 * indicates convergence problem. Result is uninterpretable.

Weitere Analysen

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population

STUDY: XV41428

Number of Centers/Countries with <10, >=10 Patients per Arm

| | Center | | | | Country | | | |
|----------------------------|--------|-------|--------------------------|-----------------------|---------|-------|--------------------------|-----------------------|
| | n | % | n of patients randomized | % randomized patients | n | % | n of patients randomized | % randomized patients |
| Overall | 52 | 100,0 | 549 | 100,0 | 1 | 100,0 | 549 | 100,0 |
| with <10 patients per arm | 49 | 94,2 | 481 | 87,6 | 0 | NE | NE | NE |
| with >=10 patients per arm | 3 | 5,8 | 68 | 12,4 | 1 | 100,0 | 549 | 100,0 |

arms have >=10 patients.

centers/countries

'n of patients randomized': Number of patients randomized in the corresponding category (e.g. Number of patients randomized in centers with <10 pts per arm)

of randomized patients in centers with <10 patients per arm compared to overall number of randomized patients)

Program: root/clinical_studies/RO7191686/share/ACE_data_analysis/prod/program/t_center.sas

Output: root/clinical_studies/RO7191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_CSR/prod/output/t_center_IMITT.xls

09JUL2020 13:23

POPULATION: Indication Modified Intent to Treat Population**STUDY: XV41428****Acetaminophen Use**

| | Baloxavir Marboxil (N=275) | Placebo (N=274) | p-value [a] |
|----------|----------------------------|-----------------|-------------|
| Category | n (%) | n (%) | |
| No | 263 (95.6%) | 241 (88.0%) | 0,0010 |
| Yes | 12 (4.4%) | 33 (12.0%) | |

[a] Wilcoxon rank sum test

Program: root/clinical_studies/R07191686/share/ACE_data_analysis/prod/progra
Output: root/clinical_studies/R07191686/CDT70160/XV41428/data_analysis/ACE_C
18AUG2020 15:50